



# Wiadomości Lekarskie

Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego



Pamięci  
dra Władysława  
Biegańskiego

TOM LXX, 2017, Nr 2 cz II

Rok założenia 1928

---

Senat RP ustanowił rok 2017 rokiem Władysława Biegańskiego

## **Zasady prenumeraty dwumiesięcznika Wiadomości Lekarskie na rok 2017**

**Zamówienia na prenumeratę przyjmuje Wydawnictwo Aluna:**

- e-mailem: [prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl](mailto:prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl)**
- listownie na adres:**

**Wydawnictwo Aluna  
ul. Z.M. Przesmyckiego 29, 05-510 Konstancin-Jeziorna**

**Prosimy o dokonywanie wpłat na numer rachunku Wydawnictwa:  
Credit Agricole Bank Polska S. A.: 82 1940 1076 3010 7407 0000 0000**

**Cena prenumeraty sześciu kolejnych numerów: 180 zł/rok (w tym 5% VAT)**

**Cena prenumeraty zagranicznej: 60 euro/rok.  
Cena pojedynczego numeru – 30 zł (w tym 5% VAT) + koszt przesyłki.  
Przed dokonaniem wpłaty prosimy o złożenie zamówienia.**



# Wiadomości Lekarskie

## Redaktor naczelny

Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała  
(SUM Katowice)

## Zastępca redaktora naczelnego

Prof. zw. dr hab. med. Aleksander Sieroń  
(SUM Katowice)

## Redaktor statystyczny

dr n. med. Lesia Rudenko

## Rada naukowa

Redaktorzy tematyczni:

### Chirurgia

Prof. dr hab. med. Krzysztof Bielecki  
(CMKP Warszawa)

Prof. dr hab. med. Stanislav Czudek  
(Onkologické Centrum J.G. Mendla Czechy)

Prof. dr hab. med. Marek Rudnicki  
(University of Illinois USA)

### Choroby wewnętrzne

Prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan, pneumonologia i alergologia  
(UM Warszawa)

Prof. dr hab. med. Jacek Dubiel, kardiologia  
(CM UJ Kraków)

Prof. dr hab. med. Zbigniew Gąsior, kardiologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Marek Hartleb, gastroenterologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Jerzy Korewicki, kardiologia  
(Instytut Kardiologii Warszawa)

Dr hab. med. Krzysztof Łabuzek, farmakologia kliniczna, diabetologia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa, pneumonologia i alergologia  
(WIM Warszawa)

Dr hab. med. Antoni Wystrychowski, nefrologia  
(SUM Katowice)

### Choroby zakaźne

Prof. dr hab. med. Andrzej Gładysz  
(UM Wrocław)

### Epidemiologia

Prof. dr hab. med. Jan Zejda  
(SUM Katowice)

### Neurologia i neurochirurgia

Prof. dr hab. med. Henryk Majchrzak, neurochirurgia  
(SUM Katowice)

Prof. dr hab. med. Krystyna Pierzchała, neurologia  
(SUM Katowice)

## Pediatrya

Prof. dr hab. med. Ewa Małecka-Tendera  
(SUM Katowice)

Dr hab. med. Tomasz Szczepański  
(SUM Katowice)

## Położnictwo i ginekologia

Prof. dr hab. med. Jan Kotarski  
(UM Lublin)

Prof. dr hab. med. Andrzej Witek  
(SUM Katowice)

## Stomatologia

Prof. dr hab. Maria Kleinrok  
(UM Lublin)

## Polskie Towarzystwo Lekarskie

Prof. dr hab. med. Waldemar Kostewicz  
(Prezes ZG PTL)

Prof. dr hab. med. Jerzy Woy-Wojciechowski  
(Prezes Honorowy PTL)

Prof. emerytowany dr hab. med. Tadeusz Petelenz  
(O. Katowicki PTL)

## Koordynator projektu

Agnieszka Rosa  
tel. 694 778 068  
amarosa@wp.pl

## Redakcja zagraniczna

dr n. med. Lesia Rudenko  
l.rudenko@wydawnictwo-aluna.pl

## Wydawca

Wydawnictwo Aluna  
ul. Przesmyckiego 29  
05-510 Konstancin-Jeziorna  
www.aluna.waw.pl

## Prenumerata

prenumerata@wydawnictwo-aluna.pl  
www.wiadomoscilekarskie.pl/prenumerata

## Opracowanie graficzne

Grzegorz Sztank www.red-studio.eu  
Nakład do 6 tys. egz

© Copyright by Aluna Publishing

Wydanie czasopisma Wiadomości Lekarskie w formie papierowej jest wersją pierwotną (referencyjną). Redakcja wdraża procedurę zabezpieczającą oryginalność prac naukowych oraz przestrzega zasad recenzowania zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Czasopismo indeksowane w:

PubMed/Medline, EBSCO, MNISW (11 pkt),  
Index Copernicus, PBL, Scopus

## REGULAMIN PRZYJMOWANIA I OGŁASZANIA PRAC W WIADOMOŚCIACH LEKARSKICH

1. Dwumiesięcznik Wiadomości Lekarskie jest czasopismem Polskiego Towarzystwa Lekarskiego, ma charakter naukowo-edukacyjny. Zamieszczane są w nim prace oryginalne, kliniczne i doświadczalne oraz pogładowe w języku polskim lub angielskim oraz innych językach (za zgodą redakcji).
2. Publikacja pracy w Wiadomościach Lekarskich jest płatna. Od stycznia 2017 roku koszt opublikowania artykułu wynosi 1000 zł plus 23% VAT. Jeżeli pierwszym autorem pracy jest osoba z zespołu recenzentów czasopisma – za druk pracy nie pobieramy opłaty, jeśli zaś jest kolejnym współautorem – opłata wynosi 500 zł plus 23% VAT. Wydawca wystawia faktury. Opłatę należy uiścić po otrzymaniu pozytywnej recenzji, przed opublikowaniem pracy. Z opłaty za publikację zwolnieni są członkowie Polskiego Towarzystwa Lekarskiego z udokumentowaną opłatą za składki członkowskie za ostatnie 3 lata.
3. Prace zapisane w formacie DOC (z wyłączeniem rycin, które powinny stanowić osobne pliki) należy przesyłać pocztą elektroniczną na adres redakcji: Agnieszka Rosa - amarosa@wp.pl.
4. Objętość prac oryginalnych – łącznie z rycinami i piśmiennictwem – nie może przekraczać 21 600 znaków (12 stron maszynopisu), prac pogładowych – do 36 000 znaków (20 stron).
5. Strona tytułowa powinna zawierać:
  - tytuł w języku angielskim i polskim,
  - pełne imiona i nazwiska autorów,
  - afiliację autorów,
6. Praca oryginalna powinna mieć następującą strukturę: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusja i wnioski, które nie mogą być streszczeniem pracy. Przy zastosowaniu skrótów konieczne jest podanie pełnego brzmienia terminu przy pierwszym użyciu. W pracach doświadczalnych, w których wykonano badania na ludziach lub zwierzętach, a także w badaniach klinicznych, należy umieścić informację o uzyskaniu zgody komisji etyki badań naukowych.
7. Streszczenia zarówno w języku polskim, jak i angielskim powinny zawierać 200–250 słów. Streszczenia prac oryginalnych, klinicznych i doświadczalnych powinny posiadać następującą strukturę: cel, materiał i metody, wyniki wnioski. Nie należy używać skrótów w tytule ani w streszczeniu.
8. Słowa kluczowe (3–6) należy podawać w języku angielskim i polskim, zgodnie z katalogami MeSH (Medical Subject Headings Index Medicus <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Słowa kluczowe nie mogą być powtórzeniem tytułu pracy.
9. Materiał ilustracyjny - ryciny, wykresy, rysunki, fotografie, slajdy - powinien być opisany cyframi arabskimi i zapisany jako pliki JPG, TIFF lub EPS o rozdzielczości 300 DPI (nie w plikach tekstowych). Ich opisy należy przesyłać w osobnym pliku. W tekście muszą znajdować się odniesienia do wszystkich rycin (w nawiasach okrągłych).
10. Tabele – ich tytuły (nad tabelą) i treść - powinny być zapisane w programie Microsoft Word, ponumerowane cyframi rzymskimi. Wszystkie stopki dotyczące tabeli powinny znajdować się poniżej tekstu tabeli. W tekście pracy należy umieścić odniesienia do wszystkich tabel (w nawiasach okrągłych).
11. W wykazie piśmiennictwa ułożonym według kolejności cytowania należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w tekście. W pracach oryginalnych nie powinno być więcej niż 30 pozycji, a w pogładowych nie więcej niż 40 pozycji. Każda pozycja powinna zawierać: nazwiska wszystkich autorów, pierwsze litery imion, tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma (wg Index Medicus), rok, numer, stronę początkową i końcową. Przy pozycjach książkowych należy podać: nazwisko autora (autorów), pierwszą literę imienia, tytuł rozdziału, tytuł książki, wydawnictwo, miejsce i rok wydania. Dopuszcza się cytowanie stron internetowych z podaniem adresu URL i daty użycia artykułu oraz o ile to możliwe nazwisk autorów. Każda pozycja piśmiennictwa powinna mieć odwołanie w tekście pracy umieszczone w nawiasie kwadratowym, np. [1], [3–6]. Pozycje zapisuje się w sposób zaprezentowany w Załączniku nr 1 do niniejszego regulaminu.
12. Po piśmiennictwie należy podać adres do korespondencji, nazwisko i imię pierwszego autora, adres, numer telefonu oraz adres e-mail.
13. Do pracy należy dołączyć oświadczenie podpisane przez wszystkich autorów określające udział poszczególnych autorów w przygotowaniu pracy (np. koncepcja i projekt pracy, zbieranie danych i ich analiza, odpowiedzialność za analizę statystyczną, napisanie artykułu, krytyczna recenzja itd.), a także oświadczenie, że biorą oni odpowiedzialność za treść. Ponadto należy zaznaczyć, że praca nie była publikowana ani zgłaszana do druku w innym czasopiśmie.
14. Jednocześnie autorzy powinni podać do wiadomości wszelkie inne informacje mogące wskazywać na istnienie konfliktu interesów, takie jak:
  - zależności finansowe (zatrudnienie, płatna ekspertyza, doradztwo, posiadanie akcji, honoraria),
  - zależności osobiste,
  - współzawodnictwo akademickie i inne mogące mieć wpływ na stronę merytoryczną pracy,
  - sponsorowanie całości lub części badań na etapie projektowania, zbierania, analizy i interpretacji danych lub pisanie raportu.Konflikt interesów ma miejsce wtedy, gdy przynajmniej jeden z autorów ma powiązania lub zależności finansowe z przemysłem bezpośrednim lub za pośrednictwem najbliższej rodziny. Jeśli praca dotyczy badań nad produktami częściowo lub całkowicie sponsorowanymi przez firmy, autorzy mają obowiązek ujawnić ten fakt w załączonym oświadczeniu.
15. Każda praca podlega weryfikacji w systemie antyplagiatowym (zaporą ghostwriting).
16. Redakcja przestrzega zasad zawartych w Deklaracji Helsińskiej, a także w Interdisciplinary and Guidelines for the Use of Animals In Research, Testing and Education, wydanych przez New York Academy of Sciences' Adhoc Resarch. Wszystkie prace odnoszące się do zwierząt lub ludzi muszą być zgodne z zasadami etyki określonymi przez Komisję Etyczną.
17. Czasopismo recenzowane jest w trybie podwójnej, ślepej recenzji. Nadesłane prace są oceniane przez dwóch niezależnych recenzentów, a następnie kwalifikowane do druku przez Redaktora Naczelnego. Recenzje mają charakter anonimowy. Krytyczne recenzje autorzy otrzymują wraz z prośbą o poprawienie pracy lub z decyzją o niezakwalifikowaniu jej do druku. Procedura recenzowania artykułów jest zgodna z zaleceniami Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego zawartymi w opracowaniu „Dobre praktyki w procedurach recenzyjnych w nauce” (Warszawa 2011) i szczegółowo została opisana na stronie [http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014\\_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf](http://www.nauka.gov.pl/g2/oryginal/2014_02/307f933b1a75d6705a4406d5452d6dbf.pdf)
18. Redakcja zastrzega sobie prawo redagowania nadesłanych tekstów (dokonywania skrótów i poprawek). Prace są wysyłane do akceptacji autorów. Poprawki autorskie należy przesyłać w terminie 3 dni od daty wysłania wiadomości e-mail (pocztą elektroniczną). Brak odpowiedzi w podanym terminie jest równoznaczny z akceptacją przez autora nadesłanego materiału.
19. Przyjęcie pracy do druku oznacza przejście praw autorskich przez Redakcję Wiadomości Lekarskich.
20. Autorzy otrzymują nieodpłatnie plik PDF wydania, w którym znajduje się ich praca, a na życzenie - egzemplarz drukowany. Plik elektroniczny przeznaczony jest do indywidualnego użytku autora, bez prawa do rozpowszechniania bez zgody redakcji.
21. Prace przygotowane niezgodnie z regulaminem zostaną zwrócone autorom do poprawienia.
22. Redakcja nie odpowiada za treść zamieszczanych reklam.



## Załącznik nr 1 do Regulaminu (...) – Zapis pozycji piśmiennictwa

### Artykuł z czasopisma trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion<sup>1</sup> autorów [kropka], tytuł artykułu<sup>2</sup> [kropka], skrót tytułu czasopisma<sup>3</sup> [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron<sup>4</sup> [kropka]: Arrami M, Garner H. A tale of two citations. *Nature*. 2008;451(7177):397–399.

### Artykuł z czasopisma więcej niż trzech autorów:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów et al.<sup>5</sup> tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M et al. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):220–229.

### Artykuł z czasopisma z cyfrowym identyfikatorem dokumentu elektronicznego (DOI):

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], numer (tom) [dwukropek], zakres stron [kropka], DOI [kropka]: Helal R, Melzig MF. In vitro effects of selected saponins on the production and release of lysozyme activity of human monocytic and epithelial cell lines. *Sci Pharm*. 2011;79:337–349. doi: 10.3797/scipharm.1012-15.

### Artykuł z suplementu/specjalnego numeru czasopisma:

nazwiska i pierwsze litery imion autorów [kropka], tytuł artykułu [kropka], skrót tytułu czasopisma [kropka], rok [średnik], skrót odnoszący się do suplementu lub specjalnego numeru<sup>6</sup>, numer (jeśli jest) [dwukropek], zakres stron [kropka]: Doherty DE, Briggs DD Jr. Long-term nonpharmacologic management of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cornerstone*. 2004;Suppl 2:S29-34.

<sup>1</sup> Między inicjałami imion ani po nich nie stawia się kropek, np. Arrami MN.

<sup>2</sup> W tytule angielskim tylko pierwszy wyraz pisany jest wielką literą; po tytule zakończonym znakiem zapytania (?) lub innym znakiem interpunkcyjnym, nie stawia się kropki.

<sup>3</sup> Skróty są stosowane na podstawie Index Medicus; nie stawia się kropek po każdej części skrótu, np. J Am Soc Nephrol.

<sup>4</sup> Zakres stron powinna rozdzielać półpauza [–] a nie dywiz [-].

<sup>5</sup> Przed wyrażeniem „et al.” nie stawia się przecinka. Jest to wyrażenie pochodzące z łaciny: *et alia*, co znaczy „i pozostali”.

<sup>6</sup> Skróty stosowane: suplement – Suppl; numer specjalny – Spec No.

### Książka:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [kropka]: Rzepecki WM. Skalpel ma dwa ostrza. Warszawa: PZWL; 1986.

### Rozdział z książki dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Głąbiński A. Podstawy struktury i funkcji układu nerwowego. In: Adamkiewicz B, Głąbiński A, Klimek A. *Neurologia dla studentów pielęgniarstwa*. Warszawa: Wolters Kluwer; 2010, p. 11–18.

### Rozdział z książki więcej niż trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona pierwszych trzech autorów et al. [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagielski M. Pojęcie danych medycznych. In: Andres K, Bielak-Jomaa E, Jagielski M et al. *Ochrona danych osobowych medycznych*. Warszawa: C.H. Beck; 2016, p. 11–21.

### Rozdział z książki pod redakcją jednego autora:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwisko i imię autora [przecinek], editor [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Rowiński W, Kosieradzki M. Ostra niewydolność nerki przeszczepionej. In: Matuszkiewicz-Rowińska, J ed. *Ostra niewydolność nerek*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006, p. 248–255.

### Rozdział z książki pod redakcją dwóch lub trzech autorów:

nazwisko i pierwsza litera imienia autora/autorów [kropka], tytuł rozdziału książki [kropka], in [dwukropek], nazwiska i imiona autorów [przecinek], editors [kropka], tytuł książki [kropka], miejsce wydania [dwukropek], wydawnictwo [średnik], rok wydania [przecinek], zakres stron poprzedzony skrótem „p.” [kropka]: Jagiełło D. Ramy odpowiedzialności i postępowanie dowodowe w związku z podejrzeniem stosowania dopingu w sporcie. In: Gardocka T, Jagiełło D, eds. *Problemy prawne na styku sportu i medycyny*. Warszawa: C.H. Beck; 2015, p. 3–11.

### Akty prawne polskie:

Ustawy i rozporządzenia bez wprowadzanych zmian: Ustawa z dnia 11 września 2015 r. o zdrowiu publicznym. Dz.U. 2015; poz. 1916.

Ustawy i rozporządzenia z wprowadzonymi zmianami: Ustawa z dnia 19 sierpnia 1994 r. o ochronie zdrowia psychicznego. T. jedn. Dz.U. 2016; poz. 546 ze zm.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. w polskim brzmieniu: Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/45/UE z dnia 7 lipca 2010 r. w sprawie norm jakości i bezpieczeństwa narządów ludzkich przeznaczonych do przeszczepienia. Dz.Urz. UE L 207/14; 6.8.2010.

Dyrektywy i rozporządzenia Parlamentu Europejskiego etc. nie mające polskiego tłumaczenia: Directive 94/10/EC of the European Parliament and the Council of 23 March 1994 materially amending for the second time Directive 83/189/EEC laying down a procedure for the provision of information in the field of technical standards and regulations. OJ L 100/30; 19.4.1994.

### Artykuł opublikowany wyłącznie w formie elektronicznej:

Drayer DE, Koffler D. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (online) 1995 Jan-Mar [download: 15.04.2001]; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>



## SPIS TREŚCI

**ARTYKUŁ REDAKCYJNY / EDITORIAL PAPER**

Mieczysław Choraży

**ZŁOŻONOŚĆ ZJAWISKA ŻYCIA JAKO WYZWANIE DLA MEDYCyny****COMPLEXITY OF THE PHENOMENON OF LIFE – THE CHALLENGE FOR MEDICINE**

251

**PRACE ORYGINALNE / ORIGINAL ARTICLES**

Alicja Magdalena Stępień-Walek, Jacek Owczarek, Beata Wożakowska-Kapłon

**ASSESSMENT OF RELEASE FACTORS OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE DURING THE EXERCISE TEST IN PATIENTS WITH DIABETES AND AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION****OCENA CZYNNIKÓW UWALNIANIA PEPTYDU NATRIURETYCZNEGO TYPU B PODCZAS PRÓBY WYSIŁKOWEJ U BADANYCH Z CUKRZYCĄ ORAZ PO PRZEBYTAM ZAWALE SERCA Z ZACHOWANĄ FUNKCJĄ SKURCZOWĄ LEWEJ KOMORY**

261

Nicole Mazur, Aleksander Zarzeka, Filip Dąbrowski, Mariusz Panczyk, Robert Gałązkowski, Joanna Gotlib

**OCENA POSTAW LEKARZY WOBEC ROZSZERZENIA UPRAWNIEN ZAWODOWYCH PIELĘGNIAREK I POŁOŻNYCH W ZAKRESIE ORDYNOWANIA LEKÓW, WYSTAWIANIA RECEPT I KIEROWANIA PACJENTÓW NA BADANIA DIAGNOSTYCZNE****ATTITUDES OF POLISH PHYSICIANS TOWARDS EXTENDING COMPETENCIES OF NURSES AND MIDWIVES WITH RESPECT TO PRESCRIBING MEDICINES**

270

Tetyana O. Kryuchko, Inna M. Nesina, Olha Ya. Tkachenko

**DIAGNOSTIC ALGORITHM AND PECULIARITIES OF MONITORING FOR INFANTS WITH DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT****ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY I ODMIENNOŚCI W MONITOROWANIU SCHORZEŃ UKŁADU ŻOŁĄDKOWO-JELITOWEGO U NIEMOWLĄT**

275

Olena V. Solyeiko, Iryna P. Osypenko, Tetyana V. Galych, Mariya O. Chernykh

**ASSESSMENT OF REHABILITATION POTENTIAL IN PATIENTS WITH VASCULAR DYSFUNCTION CAUSED BY UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA****OCENA POTENCJAŁU REHABILITACYJNEGO U CHORYCH Z DYSFUNKCJĄ NACZYNIOWĄ SPOWODOWANĄ NIEZRÓŻNICOWANĄ DYSPLAZJĄ TKANKI ŁĄCZNEJ**

282

Nataliya I. Chekalina

**RESVERATROL HAS A POSITIVE EFFECT ON PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE****RESWERATROL CECHUJE SIĘ KORZYSTNYM WPŁYWEM NA PARAMETRY CENTRALNEGO UKŁADU KRĄŻENIA ORAZ STOPIEŃ NIEDOKRWIENIA MIOKARDIUM U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA**

286

Валерий Г. Волков, Елена М. Гусева

**К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕДОВОМ И РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДАХ****PREVENTION POSTPARTUM HEMORRHAGE**

292

Maiia M. Ananieva, Mariia O. Faustova, Iaroslav O. Basarab, Galina A. Loban'

**KOCURIA ROSEA, KOCURIA KRISTINAE, LEUCONOSTOC MESENTEROIDES AS CARIES-CAUSING REPRESENTATIVES OF ORAL MICROFLORA****KOCURIA ROSEA, KOCURIA KRISTINAE ORAZ LEUCONOSTOC MESENTEROIDES JAKO PRZYKŁADY MIKROFLORY JAMY USTNEJ POWODUJĄCEJ PRÓCHNICĘ**

296

Vladyslav Smiiianov, Izabela Witczak, Olga Smiiianova, Lesia Rudenko

**MONITORING OF AWARENESS LEVEL IN DISPENSARY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION****MONITOROWANIE STOPNIA ŚWIADOMOŚCI U PACJENTÓW W OPIECE AMBULATORYJNEJ LECZONYCH Z POWODU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO**

299

Vyacheslav Zhdan, Galina Khaymenova, Lyudmila Shilkina, Daria Martynyuk, Marina Babanina, Tatyana Mamontova

**DETERMINE THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE****OCENA SKUTECZNOŚCI TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ U PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ OBTURACYJNĄ CHOROBA PŁUC I CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA**

303

Anna Kubsik-Gidlewska, Robert Klimkiewicz, Paulina Klimkiewicz, Katarzyna Janczewska, Agnieszka Jankowska, Tomasz Nowakowski, Marta Woldańska-Okońska

**CAŁOŚCIOWA OCENA SAMOPOCZUCIA PSYCHICZNEGO PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM  
PO ZASTOSOWANIU ZABIEGÓW FIZJOTERAPEUTYCZNYCH. CZĘŚĆ 2**

THE OVERALL ASSESSMENT OF PSYCHOLOGICAL WELL – BEING OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS  
AFTER THE APPLICATION OF PHYSICAL THERAPY. PART 2

306

Michał Stępień, Elżbieta Zuzarska-Żysko

**DUŻE SKUPISKI HANDLOWE JAKO OBSZARY WZMOŻONEGO WYSTĘPOWANIA STANÓW NAGŁEGO ZAGROŻENIA ZDROWOTNEGO**

LARGE TRADE CLUSTERS AS AREAS OF INTENSIFIED OCCURRENCES OF STATES OF RAPID HEALTH WORSENING IN POLAND

315

Тетяна М. Соломенчук, Артем О. Бедзай, Василь В. Процько

**ОСОБЛИВОСТІ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КОРОНАРНОГО КРОВООБІГУ У ЖІНОК-  
КУРЦІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST**

THE FEATURES OF A FUNCTIONAL STATE OF THE CORONARY CIRCULATION IN WOMEN-SMOKERS WITH NON ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

321

Viacheslav Chernobroviy, Serhij Melashchenko, Oleh Ksenchyn

**GERD: CLINICAL SOLUTIONS OF PROBLEMS IN GENERAL PRACTICE**

GERD: ROZWIĄZANIA PROBLEMÓW SPOTYKANYCH W CODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ

327

Alla P. Stepanchuk

**BLOOD MOTION: TURBULENT OR LAMINAR?**

PRZEPŁYW KRWI: TURBULENTNY CZY LAMINARNY?

331

Joanna Niegowska, Alicja Kucharska, Danuta Gajewska

**HIPERURYSKEMIA U PACJENTÓW Z LECZONYM FARMAKOLOGICZNIE NADCIŚNIENIEM TĘNICZYM PIERWOTNYM I OTYŁOŚCIĄ**

HYPERURICEMIA IN OBESE PATIENTS WITH PHARMACOLOGICALLY TREATED ESSENTIAL HYPERTENSION

335

**PRACE POGLĄDOWE / REVIEW ARTICLES**

Józef Gawęda, Iwona Konieczna

**ANALIZA STOSOWANIA SIĘ PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW DO ZALECEŃ ZWIĄZANYCH Z TERAPIĄ METOTREKSATEM**

ANALYSIS OF ADHERENCE AND COMPLIANCE TO METHOTREXATE THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

340

Vitalii Pashkov, Nataliia Hutorova, Andrii Harkusha

**VAT RATES ON MEDICAL DEVICES: FOREIGN EXPERIENCE AND UKRAINIAN PRACTICE**

STAWKI VAT NA WYROBY MEDYCZNE: DOŚWIADCZENIA ZAGRANICZNE ORAZ PRAKTYKA STOSOWANA NA UKRAINIE

345

Инна В. Беликова, Александр В. Катрушов, Нина Р. Радченко

**ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ**

THE INFORMATION-ANALYTICAL PROVISION OF THE ANALYSIS OF THE INDICATORS OF MORBIDITY AMONG CHILDREN'S POPULATION OF UKRAINE

348

Krzysztof Goniewicz, Mariusz Goniewicz, Witold Pawłowski, Piotr Fiedor, Dorota Lasota

**ROAD SAFETY IN POLAND: MAGNITUDE, CAUSES AND INJURIES**

BEZPIECZEŃSTWO RUCHU DROGOWEGO W POLSCE: SKALA, PRZYCZYNY ORAZ OBRAŻENIA

352

Robert Dymarek, Kuba Ptaszkowski, Lucyna Słupska, Małgorzata Paprocka-Borowicz, Jakub Taradaj, Tomasz Halski, Joanna Rosińczuk

**LECZENIE POUDAROWEJ SPASTYCZNOŚCI Z UWZGLĘDNIENIEM WYBRANYCH METOD FIZJOTERAPEUTYCZNYCH I  
USPRAWNIANIA KONTROLI MOTORYCZNEJ – PRZEGLĄD AKTUALNYCH DOWODÓW NAUKOWYCH.**

POST-STROKE SPASTICITY MANAGEMENT INCLUDING A CHOSEN PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS AND IMPROVEMENTS IN MOTOR CONTROL  
– REVIEW OF THE CURRENT SCIENTIFIC EVIDENCE.

357

Vitalii Pashkov, Olena Bathyina, Maryna Trotska

**LEGAL RESTRAINTS OF PESTICIDE EFFECT ON HUMAN ORGANISM AND ENVIRONMENT UNDER INTERNATIONAL LEGISLATION**

OGRANICZENIA PRAWNE DOTYCZĄCE WPŁYWU PESTYCYDÓW NA ORGANIZM CZŁOWIEKA ORAZ ŚRODOWISKO NATURALNE W KONTEKŚCIE PRAWA  
MIĘDZYNARODOWEGO

366

Jarosław Pasek, Wojciech Latos, Grzegorz Cieślak, Leszek Jagodziński, Aleksander Sieroń

**ZAPARCIA – NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA Z UWZGLĘDNIENIEM POSTĘPOWANIA FIZJOTERAPEUTYCZNEGO**  
**CONSTIPATION – NATURAL METHODS OF THE TREATMENT WITH REGARD TO PHYSIOTHERAPEUTIC PROCEDURES**

372

Robert Krysiak, Agnieszka Kędzia, Karolina Kowalcze, Bogusław Okopień

**DYSHORMONOZA TARCZYCOWA Z EUTYREOZĄ: WAŻNY PROBLEM KLINICZNY**  
**EUTHYROID SICK SYNDROME: AN IMPORTANT CLINICAL PROBLEM**

376

Magdalena Jasińska-Stroschein, Katarzyna Sztuka, Daria Orszulak-Michalak

**WYBRANE PROBLEMY ETIOLOGII, ROZPOZNAWANIA I POSTĘPOWANIA W NADCIŚNIENIU PŁUCNYM**  
**CURRENT ISSUES IN ETIOLOGY, DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT IN PULMONARY HYPERTENSION**

386

Małgorzata Łucja Janczarek, Anna Grzeszczuk

**TESTOWANIE W KIERUNKU HIV W POLSCE**  
**GUIDELINES FOR HIV TESTING IN POLAND**

395

**OPISY PRZYPADKÓW / CASE REPORTS**

Jan Lesiński, Tadeusz M Zielonka, Anna Żel, Katarzyna Życińska

**DUSZNOŚĆ U CHOROBY PO ORTOPEDYCZNYM ZAOPATRZENIU ZŁAMANIA KOŚCI UDOWEJ**  
**DYSPLAIA IN A PATIENT AFTER OPEN REDUCTION OF FRACTURE OF THE FEMUR**

399

Piotr Chomiuk, Jolanta E. Loster, Katarzyna Uliasz-Jawor, Paweł Stręk

**INTERDYSCYPLINARNE LECZENIE CHIRURGICZNO-PROTETYCZNE GRUCZOLAKORAKA PODNIEBIENIA**  
**INTERDISCIPLINARY SURGICAL AND PROSTHETIC TREATMENT OF ADENOCARCINOMA OF THE PALATE**

405

Maja Chrzanowska-Wąsik, Leszek Sobiech, Vadim Matsibora, Tomasz Stankiewicz, Mariusz Goniewicz, Kamil Bednarz, Patryk Rzońca

**RATUNKOWA KONIKOTOMIA W PRZEBIEGU USZKODZENIA GARDŁA I KRTANI – OPIS PRZYPADKU**  
**LIFE-SAVING CRICOTHYROIDOTOMY IN THROAT AND LARYNGEAL INJURIES – CASE STUDY**

410

\*\*\*

Anna Jarosz, Sylwester Kosiński, Tomasz Darocha, Tomasz Sanak, Paweł Podsiadło, Rafał Drwiła, Robert Gałgowski

**WCZESNE POWIKŁANIA OGRZEWANIA POZAUSTROJOWEGO**  
**EARLY COMPLICATIONS OF EXTRACORPOREAL REWARMING**

415

ARTYKUŁ REDAKCYJNY  
EDITORIAL PAPER

# ZŁOŻONOŚĆ ZJAWISKA ŻYCIA JAKO WYZWANIE DLA MEDYCYNY

## COMPLEXITY OF THE PHENOMENON OF LIFE – THE CHALLENGE FOR MEDICINE

**Mieczysław Chorąży**CENTRUM ONKOLOGII – INSTYTUT IM. MARII SKŁODOWSKIEJ-CURIE, ODDZIAŁ W GLIWICACH. CENTRUM BADAŃ TRANSLACYJNYCH  
I BIOLOGII MOLEKULARNEJ, POLSKA

*Biologia komórkowa i molekularna wraz z nowymi teoretycznymi osiągnięciami w ubiegłej dekadzie pozbawiły nas większości naiwnych poglądów genetycznego determinizmu (poglądu, że złożone cechy są spowodowane pojedynczym genem) i przeniosły do twardej rzeczywistości głoszącej, że nieomal wszystkie ludzkie choroby są złożonymi, zależnymi od kontekstu jednostkami, w których nasze geny mają niezbędny, ale tylko częściowy udział.*

*R. Strohm, Science, 296, 26 April 2002*

### STRESZCZENIE

Organizm ludzki jest przykładem złożonego systemu biologicznego posiadającego strukturę hierarchiczną. Najniższy, podstawowy poziom systemów biologicznych stanowią cząsteczki chemiczne. System jest utrzymywany jako całość dzięki powiązaniom między licznymi elementami składowymi tworzącymi złożoną sieć. Ze skoordynowanej interakcji cząsteczek wyłania się wyższy poziom organizacji, powstają nowe formy i funkcje nieobecne w elementach składowych „całości”. Całość nie jest prostym zsumowaniem elementów składowych. Zatem na podstawie analizy redukcjonistycznej i listy elementów składowych systemów biologicznych nie można przewidzieć przyszłości (formy, funkcji) całości. Informacja zawarta w genach nie jest prostoliniowo lub proporcjonalnie przekładana na fenotyp. Fenotyp jest formowany na podstawie wtórnej informacji i wynika ze złożonej interakcji elementów składowych systemu, wzajemnie od siebie zależnych. Systemy biologiczne podlegają regule samoorganizacji. Nie posiadają one centralnego ośrodka regulacyjnego, lecz szereg samoorganizujących się ośrodków rozproszonych po całym systemie, począwszy od poziomu molekularnego. Utrzymuje to cały system w stanie uporządkowanym oraz chroni go przed wejściem w przestrzeń chaosu. Postępy w biologii i rozwój nowych technik badawczych oraz wykorzystanie bioinformatyki, matematyki i technik komputerowych umożliwiają badanie interakcji makrocząsteczek komórkowych (białka, DNA, RNA, i in.) tworzących w żywej komórce wielkie, dynamiczne sieci. Poznano niektóre właściwości strukturalne i funkcjonalne takich sieci oraz ich organizację i reguły funkcjonowania. Opisana wyżej problematyka ujmowana jest jako nowa dyscyplina akademicka zwana biologią systemów. W oparciu o biologię systemów wyłania się wiele nowych koncepcji w medycynie, zwłaszcza w zakresie mechanizmów powstawania i rozwoju chorób, co ma potencjalne zastosowanie we wczesnej diagnostyce i terapii.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zjawisko życia, złożoność, geny, sieci molekularne, emergencja, biologia systemów, medycyna spersonalizowana

### ABSTRACT

The human organism presents a complex biological system that has hierarchical organization. The lowest, basal hierarchical level is composed of chemical molecules. The system's structure as "the whole" is maintained by complex interactions of its parts (molecules). New forms and functions, not present in molecules themselves emerge from their orchestrated and coordinated interaction, creating the novel "whole". The "whole" is not a simple summation of its parts. Therefore, on the basis of reductionist analysis and solely on the list of component elements of biological systems it is not possible to predict the future form and function of the "whole". The information included in genes is not directly or proportionally expressed as the phenotype. The phenotype is based on secondary information and arises from the complex interaction of component elements of the system. On a basal (molecular) level, biological systems function according to self-organization rules. No central regulatory device is providing instruction for molecular interaction. Regulatory centers that coordinate the system are dispersed all over the system from molecular level up, keeping it in order and preventing a system to enter the chaos space. Advances in biology and development of new research technologies, as well as bioinformatics, computer sciences and mathematical modeling have enabled research on interaction of cellular macromolecules (proteins, DNA, RNA, etc.) that in a living cell are organized into large dynamic network. Some rules of a structural and functional networks' properties, as well as their organization were discovered. The above research area is regarded as a new academic field termed systems biology. Based on systems biology, many new concepts in medicine, particularly the mechanisms of biogenesis and development of diseases have emerged have potential application for early diagnostics and therapy.

**KEY WORDS:** phenomenon of life, complexity, genes, molecular networks, emergency, systems biology, personalized medicine

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 251-260

### WSTĘP

Praktyka medyczna była w ubiegłym wieku oparta o obserwacje objawów chorobowych na poziomie narządowym. Początkowo bazowała na badaniach anatomopatologicznych

i korelacji zmian patologicznych w narządach z objawami chorobowymi. Takie podejście umożliwiało wykrycie tylko wysoko zaawansowanych procesów patologicznych, stąd leczenie rozwiniętych chorób było raczej mało skuteczne.



Rozwój metod i narzędzi badawczych w obszarze histologii, fizjologii i biochemii, a następnie, w ostatnim półwieczu, rozkwit biologii molekularnej umożliwiły poznanie budowy narządów i komórek oraz składu cząsteczkowego komórki i mechanizmu wielu procesów zachodzących w komórce normalnej i w stanach patologii. Stało się oczywiste, że wiele chorób powstaje wskutek wadliwego działania komórki, stąd wynika konieczność pogłębienia wiedzy o funkcjach i mechanizmach zachodzących w komórce, czyli na poziomie cząsteczkowym (molekularnym). Osiągnięcia nauki w tych obszarach znalazły szerokie zastosowanie praktyczne w rozwoju współczesnej diagnostyki i leczeniu chorób, ale nadal nie wyjaśniły genezy wielu chorób, co zmniejsza możliwości terapeutyczne. Medycyna stale boryka się z problemem małej skuteczności leczenia, toksyczności leków i niechcianymi skutkami ubocznymi. Wciąż istnieje dylemat, jak trafnie dobrać prawidłowe postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne dla indywidualnego chorego (medycyna spersonalizowana).

Współczesna wiedza z zakresu biomedycyny postuluje, że choroby mają swój początek w nieprawidłowym funkcjonowaniu komórek. Mechanizmy odpowiedzialne za funkcje komórki związane są z procesami zachodzącymi na poziomie molekularnym i z nich wynikają. Jednak procesy toczące się na poziomie cząsteczkowym cechują się wielką złożonością i nauka nie ma pełnej wiedzy o ich naturze. W tym krótkim artykule przedstawię kilka podstawowych informacji o organizacji i funkcji złożonych systemów działających w żywych organizmach i kilka uwag o znaczeniu tej wiedzy dla rozwoju medycyny. Rozważania te będą dotyczyć systemów biologicznych głównie na poziomie podstawowym, molekularnym.

## UPROSZCZONE PODEJŚCIE DO ZJAWISKA ŻYCIA W BADANIACH MEDYCZNYCH

Powszechne podejście badawcze do organizmu człowieka, jak również innych systemów złożonych, ma charakter redukcjonistyczny: to co jest złożone, należy rozbić na części składowe, które dokładniej można zbadać. Sądzono, że tylko poznanie elementów składowych komórki, jako podstawowej jednostki życia, pozwoli na poznanie podstawowych funkcji fizjologicznych, co z kolei umożliwi m.in. zrozumienie genezy chorób, a zatem trafniejsze stawianie diagnozy i skuteczniejsze leczenie. Takie podejście wydaje się racjonalne i logiczne. W wyniku wieloletniej analizy redukcjonistycznej nagromadzono ogromną wiedzę o budowie komórki oraz o komórkowych cząsteczkach chemicznych, ich składzie, strukturze i właściwościach. Poznano podstawowe procesy życiowe w komórce (natura genetycznej informacji, generowanie energii, reakcje metaboliczne, rozwój organizmu, rozwój, różnicowanie i zamieranie komórek, procesy odpornościowe itd.). Jednak nagromadzona wiedza jest stale jeszcze niewystarczająca dla zrozumienia, jak działa nasz organizm w stanie normy i choroby, a co więcej, jak rodzi się choroba.

Odkrycie w połowie ubiegłego wieku struktury DNA jako nośnika informacji genetycznej, poznanie struktury

i funkcji genów, mechanizmów transkrypcji i syntezy białek [1] miały głęboki wpływ na rozwój współczesnej medycyny oraz na ukształtowanie naszego myślenia o podstawowych procesach zjawiska życia. Relacja między genotypem a fenotypem jest jednym z fundamentalnych problemów biologii. W czasie minionego półwiecza uformował się pogląd, że gen – materialna jednostka dziedziczności – jest istotnym i absolutnym elementem warunkującym istnienie zjawiska życia, a zatem „wszystko zależy od genu”. Odkryciom tym towarzyszyły euforyczne stwierdzenia czołowych badaczy („odkryliśmy istotę życia”, „poznaliśmy istotę człowieczeństwa” itp.) oraz przekonanie, że tylko kwestią czasu jest poznanie przyczyn chorób i ich skuteczne leczenie. Takie perspektywy rozciągał m.in. *Human Genome Project* (HGP), który zakładał, że z chwilą ustalenia sekwencji zasad w ludzkim DNA wiele problemów medycznych, a nawet socjalnych i kulturowych, zostanie rozwiązanych. Nie oznacza to, że HGP był projektem mało wartościowym. Przeciwnie, HGP otworzył możliwości rozwoju pożytecznej „wielkiej nauki” w obszarze nauk przyrodniczych, mimo że jednocześnie upowszechniło się zawężone i „jednowymiarowe” spojrzenie na rolę informacji w kwasach nukleinowych [2].

W odniesieniu do medycyny został powszechnie przyjęty pogląd, że dysfunkcja określonego genu (np. mutacja) prowadzi do utraty lub uszkodzenia funkcji białka kodowanego przez ten gen, co z kolei jest przyczyną określonej choroby. Ta zasada wynikała z redukcjonistycznego podejścia w biomedycynie i ukształtowała nasz współczesny, uproszczony pogląd na genezę i naturę chorób. Taki genocentryczny pogląd wpłynął następnie na uproszczoną koncepcję diagnostyki i terapii, która koncentrowała uwagę na indywidualnym genie lub białku jako sprawcach choroby. Tymczasem okazało się, że nie ma prostej relacji między genotypem a fenotypem, i nawet proste mendlowskie choroby i zaburzenia genetyczne są wysoce złożone. Pojedynczy gen (jego uszkodzenia) może być związany z licznymi chorobami i odwrotnie jedna choroba może być związana (czy zawsze jest to związek sprawczy?) z uszkodzeniem wielu genów i przy udziale także innych czynników sprawczych (np. środowisko, żywienie). Wiadomo też, że tylko część osobników – nosicieli mutacji może być dotknięta chorobą.

Z badań kilku ostatnich dekad wyłania się pogląd, że cechy zjawisk życiowych nie tkwią wyłącznie w cząsteczkach chemicznych w komórce, lecz się ujawniają i wynikają z interakcji cząsteczek. Ta zasada znana była dobrze biochemikom badającym reakcje i przemiany metaboliczne w żywych organizmach. Badacze metabolizmu pierwsi ilustrowali w postaci graficznej szlaki metaboliczne i proste sieci interakcji cząsteczek chemicznych (metabolitów, enzymów metabolicznych).

Redukcjonistyczne i genocentryczne podejście cechuje wiele programów badawczych, m.in. takie podejście często ma miejsce w badaniach nad rakiem. Przez kilka dekad w badaniach nad genezą raka poszukiwano genu „dla” określonego nowotworu i poszukiwano swoistych mutacji genowych jako wyłącznej siły sprawczej procesu

### Relacja genotyp - fenotyp

- a) Liniowa: *gen* → RNA → białko → *cecha/fenotyp*
- b) Analogowa: *gen, pierwotna informacja genetyczna* → promotor etc, struktura i topologia genu, epistaza, epigenetyka, typ czynników transkrypcyjnych etc. → aktualny system i stan sieci, złożone i zmienne modulowanie transkrypcji i transkryptów; składanie RNA, redagowanie i modyfikacje mRNA etc. → *informacja wtórna* → białka, topologia, modyfikowanie etc. → aktualny system i stan sieci → dynamika sieci → *nowa informacja* → *cecha/fenotyp*

**Ryc. 1.** Pierwotna informacja zapisana w genie ma charakter digitalny (cyfrowy), jest prosta i raczej uboga. (a) Relacja informacji pierwotnej do końcowego efektu (czyli droga od genu do fenotypu) rzadko jest prostoliniowa lub proporcjonalna. (b) W rzeczywistości relacja ta jest niezwykle złożona, analogowa, w wyniku tego cecha/fenotyp nie jest wprost redukowalna do genu.

nowotworowego. Przykładem tego są wyniki rozległych (wykonano około czterech milionów różnych reakcji związanych z sekwencjonowaniem DNA!), zmierzających do wyjaśnienia genetycznego podłoża raka piersi i raka jelita grubego [3]. Z ogólnej liczby 13 000 zbadanych genów w raku piersi znaleziono mutacje w 921 genach, a w raku jelita w 751 genach. Z tego dla raka piersi 122, a dla raka jelita 71 genów sklasyfikowano jako tzw. geny CAN (*CANdidate cancer gene*). Każdy nowotwór ma więc własną „kolekcję” zmutowanych genów, i z tego faktu nie wynika żaden jasny wniosek co do genezy tych chorób. Stąd konkluzja świetnego badacza B. Vogelsteina, że „... złożoność wyników wydaje się zniechęcająca” ... i dalej, że „rak jest wysoce złożoną [chorobą], bardziej złożoną niż dotychczas sądziliśmy”. W dodatku guz rakowy cechuje się wielką heterogেনią komórkową.

W odniesieniu do hipotezy mutacji jako czynnika przyczynowego zwraca się uwagę, że nie wszystkie osobniki mające określoną mutację są dotknięci chorobą w takim samym stopniu. Badania populacyjne wskazują, że tylko pewna część osobników mających określoną i tę samą mutację zapada na chorobę związaną z tą mutacją. Według klasycznych kanonów genetyki bliźnięta jednojajowe powinny mieć identyczny genom. Zatem także mutacje genowe i ich skutki u bliźniąt jednojajowych powinny być identyczne. Jednak problem ten jest bardziej złożony. Dobrym przykładem jest choroba zwana fenyloketonurią u bliźniąt jednojajowych. Każde z takich bliźniąt nosi identyczną mutację powodującą fenyloketonurię. Chodzi tu o mutację genu kodującego enzym – hydroksylazę fenyloalaninową (PAH), genu, który jest niezbędny w metabolizmie aminokwasu – fenyloalaniny. W przypadku fenyloketonurii, mimo że mutacja u obu bliźniaków jest identyczna, często tylko jeden bliźniak zapada na tę chorobę, a drugiego nigdy choroba nie dotyka.

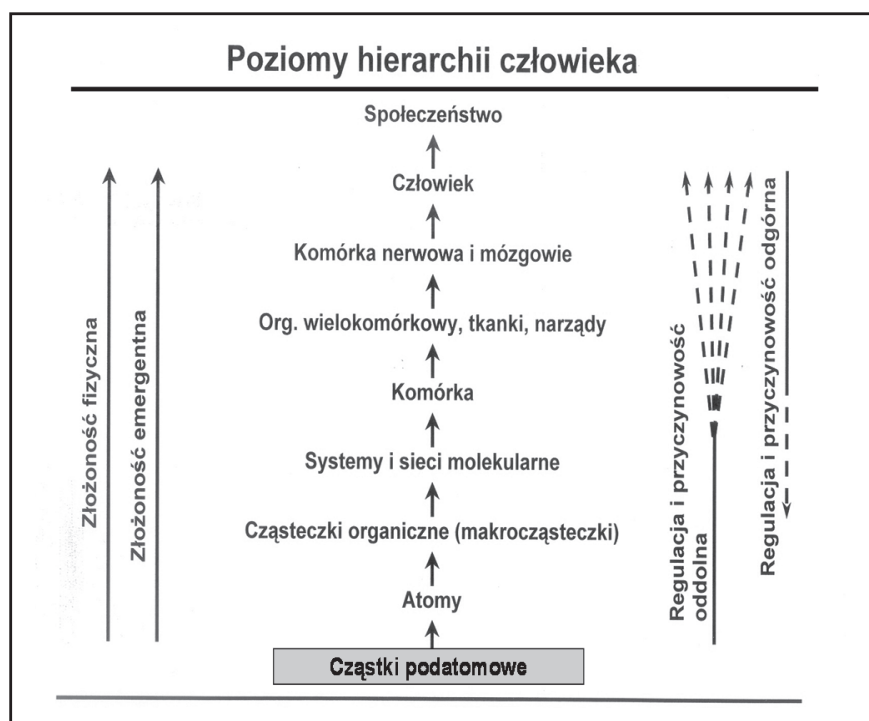
Przeczy to stereotypowemu przekonaniu, że genotyp w prosty i jednoznaczny sposób determinuje fenotyp. W odniesieniu do chorób przekonanie takie prowadzi do złudnej konkluzji, że mutacja (lub inna nieprawidłowość w funkcji określonego genu) jest w sposób prostoliniowy odpowiedzialna za powstanie określonej choroby.

W systemach żywych taka prosta zależność między przyczyną (na tym przykładzie mutacja określonego genu) a skutkiem (tu: chorobą) zachodzi rzadziej niż oczekiwano. Okazuje się, że sam klasyczny pogląd na przekaz informacji w drodze *gen* → fenotyp, [*gen(DNA)* → RNA → białko → *cecha fenotypowa*] jest już procesem wysoce złożonym i jego opisanie prostymi równaniami matematycznymi nie jest możliwe. Pierwotna informacja zapisana w genie ulega bowiem na różnych etapach wielorakim przeróbkom zanim zrealizuje się jako końcowy efekt fenotypowy (Ryc. 1).

Tylko niewielka część procesów przenoszenia informacji genetycznej przebiega według prostoliniowej reguły: *gen* → *cecha*. W takim przypadku funkcja genu jest również prosta. Podobnie do przełącznika elektrycznego, gen może być „włączony” lub „wyłączony” (*on/off*). Taki binarny („0/1”) stan nie dopuszcza innych stanów funkcjonalnych genu. W rzeczywistości większość procesów w formowaniu i przekazywaniu informacji na poziomie molekularnym i na wyższych poziomach organizacji organizmów żywych ma charakter wysoce złożony, analogowy, a stan funkcji genu nie jest wyłącznie binarny (gen aktywny – gen wyłączony).

Ani określony gen, ani białko przez gen kodowane nie są autonomicznymi elementami składowymi żywych organizmów. Geny, białka i inne biocząsteczki są aktywnymi „częściami” złożonych systemów, oddziałując wzajemnie na siebie i w wyniku tych interakcji pojawiają się nowe emergentne właściwości systemu, które nie istnieją w indywidualnych częściach składowych (np. makrocząsteczkach).





**Ryc. 2.** Wysoce uproszczony schemat podstawowej organizacji poziomów hierarchicznych u ludzi, (reprodukowano z: Nauka 2011;3:89-112 za zgodą wydawcy).

Aby opisać wszystkie procesy zachodzące na przykład od przepisania informacji pierwotnej do stanu końcowego (ekspresja fenotypu), niezbędne jest użycie złożonych algorytmów. Od dwóch dekad badaniem takich złożonych procesów w systemach żywych zajmuje się nowa dziedzina naukowa – biologia systemów.

## ZŁOŻONOŚĆ I HIERARCHIA SYSTEMÓW ŻYWYCH

Systemem złożonym (*complex system*) nazywamy coś, co jest zorganizowanym, działającym jako całość zbiorem wielu różnych elementów (części), między którymi istnieją i funkcjonują określone relacje. Cały system działa w pewnej określonej przestrzeni, między stanem wysokiego uporządkowania a krawędzią chaosu. Interakcje jednostek systemu nie są prostoliniowe i nie dają się opisać prostymi równaniami matematycznymi. Relacje są wzajemne, tak że zachowanie każdego elementu zależy od zachowania innych elementów.

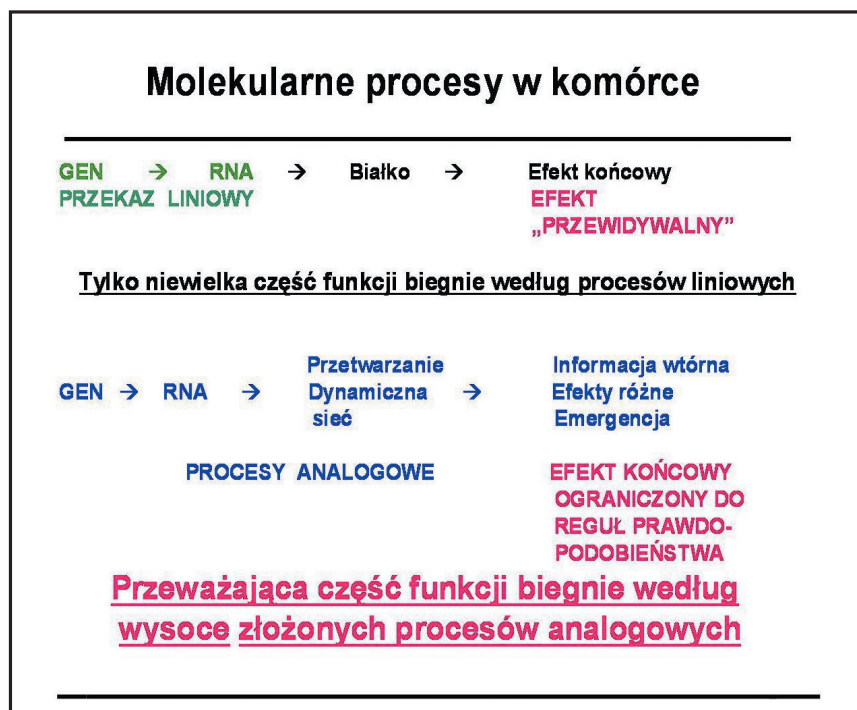
System biologiczny nie ma jednego, centralnego, wiodącego ośrodka regulującego i koordynującego funkcje. Ośrodki regulujące i koordynujące rozproszone są po całym systemie, powstają spontanicznie w procesie samoorganizacji opartej na własnych, immanentnych cechach cząsteczek i pod działaniem warunków środowiskowych. Działają one automatycznie.

Z interakcji elementów systemu wyłaniają się nowe struktury i nowe właściwości systemu – właściwości, których nie wykazują elementy składowe. Ten fakt ujęty jest w zasadę, że system jako całość nie jest jedynie prostą sumą składowych elementów. Te nowe struktury i właściwości

nazywamy ogólnie emergentami. W wyniku zjawiska emergencji rozwija się nowy, wyższy poziom organizacji. Z kolei taki nowy zorganizowany system może oddziaływać z innymi systemami, w wyniku czego znowu powstaje następny system wyżej zorganizowany i bardziej złożony. Ten proces może się powtarzać. Przypuszcza się, że był to podstawowy mechanizm ewolucyjny w zjawisku życia, powstający na poziomie cząsteczkowym (molekularnym), a uwieńczony powstaniem komórek i organizmów wielokomórkowych.

Opisany wyżej proces prowadzi do powstania układu hierarchicznego. Organizmy żywe zorganizowane są w sposób hierarchiczny: od atomów i cząsteczek chemicznych, które stanowią najniższy (podstawowy) poziom hierarchiczny, przez komórki, tkanki, narządy do całego organizmu (Ryc. 2). Hierarchiczna organizacja to taka, w której poziom podstawowy (np. w systemie biologicznym poziom cząsteczek chemicznych występujących w komórce) podporządkowany jest poziomowi wyższemu (poziom komórkowy), a ten jest podporządkowany innemu poziomowi wyższemu, a ten następniemu wyższemu i tak dalej aż do osiągnięcia poziomów szczytowych (cały organizm żywy, społeczności organizmów).

Powiązania między poziomami są zarówno strukturalne, jak i funkcjonalne. Granice między poziomami nie są ostre, zachodzą one na siebie, są płynne i dynamiczne. Hierarchiczna organizacja nie dotyczy jedynie struktury i formy. Jest to jednocześnie hierarchiczna, wieloskalowa, biegnąca przez wszystkie poziomy organizacji fizycznej informacja biologiczna. Szeroko rozumiane środowisko ingeruje i współdziała na każdym poziomie hierarchicznym: dostarcza do systemu zewnętrzne sygnały, które modulują



**Ryc. 3.** Dwa zasadnicze typy przekazu genetycznej informacji w komórce. (a) Przenoszenie informacji genetycznej przebiega według prostoliniowej reguły: gen → cecha. Efekt końcowy można dedukować na podstawie stanu genu (struktura, aktywność). (b) Formowanie i przekazywanie informacji na poziomie molekularnym i na wyższych poziomach organizacji organizmów żywych, ma charakter wysoce złożony, analogowy. Efektu końcowego nie można dedukować z całkowitą pewnością ani redukować do stanu genu (jego struktury, mutacji, funkcji).

pierwotną informację genetyczną i ingerują w strukturę i funkcję sieci molekularnej [4].

Dwa najniższe poziomy hierarchiczne są wspólne dla świata nieożywionego i dla organizmów żywych. Częstki fizyczne podatomowe i siły nimi rządzące stanowią poziom wyjściowy. W wyniku interakcji elementów na tym poziomie tworzy się wyższy poziom hierarchiczny – poziom atomowy, a następnie poziom cząsteczek chemicznych. Dla organizmów żywych za poziom podstawowy uważa się zwykle poziom cząsteczek chemicznych wchodzących w skład komórki (poziom molekularny).

Fizyka twierdzi, że życie nie powstało jako jednorazowy akt twórczy, lecz ewoluowało około 4,5 miliardów lat temu, a zaczęło się od interakcji cząstek subatomowych i atomów. Interakcja atomów i sił występujących w ówczesnym środowisku (energia słoneczna, wyładowania atmosferyczne, środowisko wodne) wytworzyła proste cząsteczki chemiczne w środowisku wodnym. Proces taki odtworzyli w warunkach laboratoryjnych Miller i Urey: z prostych składników (wodór, azot, woda, metan, amoniak, tlenki węgla) uzyskali kilkadziesiąt różnych cząsteczek chemicznych występujących we współczesnym składzie molekularnym żywej komórki, takich jak: aminokwasy, nukleotydy i niektóre metabolity. Proste cząsteczki chemiczne samorzutnie wchodziły w interakcję, a dzięki zdolności do samoorganizacji, immanentnie wpisanej w ich strukturę, stopniowo rozwijał się złożony system biologiczny przybierający z upływem czasu różne formy organizmów

żywych. Zapewne we wczesnym prebiotycznym okresie powstały spontanicznie struktury błoniaste, które pozwoliły na zamknięcie w pęcherzykach i odgraniczenie od środowiska wielkich zbiorów cząsteczek chemicznych wchodzących w interakcję i posiadających właściwości autokatalityczne. Formy te z biegiem czasu przekształciły się w funkcjonalne protokomórki, a następnie komórki. W świecie współczesnym komórka jako najmniejsza struktura posiadająca atrybuty życia, stanowi następny, wyżej zorganizowany poziom hierarchiczny. W procesie ewolucji powstaje coraz więcej elementów składowych (części) i generują się coraz bardziej złożone systemy. Przybywa części, ale całość systemu nie jest prostym sumowaniem części. Złożony system biologiczny nie jest analogiczny do czegoś, co jest zbudowane z klocków Lego.

Zbiory komórek o podobnej strukturze i funkcji tworzą następne wyższe poziomy hierarchiczne (tkanki, narządy) zwieńczone poziomem szczytowym – organizmem żywym.

Od poziomu podstawowego (molekularnego) do poziomu szczytowego wzrasta złożoność i ujawnia się coraz więcej zjawisk emergentnych. Na wyższych poziomach hierarchii pojawiają się nowe formy strukturalne, (tkanki, narządy) i ujawniają się nowe nieoczekiwane właściwości, nieobecne na niższych poziomach. Z faktu tego wynika, że objaśnianie właściwości i funkcji wyższego poziomu hierarchicznego (np. poziom organizmu) przy pomocy analizy redukcjonistycznej ma ograniczenia i choć poszerza naszą wiedzę, nie zawsze jest praktycznie użyteczne.

Mówimy zatem, że systemy złożone są nieredukowalne.

Łatwo zauważyć, że w naukach medycznych od dziesiątków lat przywiązuje się podstawowe znaczenie analizom elementów składowych na poziomie molekularnym (mutacje genowe, zaburzenia struktury i funkcji makrocząsteczek). Zapomina się jednocześnie, że poziom molekularny ma wpływ sprawczy na stan poziomu szczytowego, ale proces ten jest wysoce złożony, uwarunkowany i ograniczony prawami systemów złożonych, co przyjęto nazywać „miękkim determinizmem”.

Z samego katalogu części nie można przewidzieć struktury, formy i działania całości. Z każdym poziomem hierarchicznym złożoność wzrasta, bo wzrasta liczba elementów systemu, wzrasta liczba interakcji między tymi elementami, ujawnia się coraz więcej nowych struktur i emergentnych właściwości i funkcji. Poziomy niższe budują i kształtują poziomy wyższe, a te z kolei kontrolują i trzymają w ryzach poziomy niższe. Przypomina to sytuację ze śnieżynkami. W odpowiednich warunkach z drobin wody powstaje kryształki śnieżynki o wielkim bogactwie form, ale raz utworzona śnieżynka utrzymuje w tych samych pozycjach cząsteczki wody, z której śnieżynka powstała.

Procesy regulacyjne i koordynacyjne bieżą od poziomu podstawowego do poziomu szczytowego („dół-góra”) jak również w kierunku odwrotnym („góra-dół”), a także działają wewnątrz każdego poziomu oraz między poziomami. Kierunek akcji regulatorowych „dół-góra” jest ogólnie przyjmowany jako droga zasadnicza przekazująca sygnał sprawczy z podstawowego piętra hierarchicznego. Wynika to z ogólnego przekonania, że tylko analiza redukcjonistyczna złożonego systemu pozwoli nam poznać elementy podstawowe systemu i zrozumieć, jak ich uszkodzenie wpływa na zachowanie całości (na szczytowe piętro hierarchiczne). Inaczej mówiąc: poznanie poziomu podstawowego (w medycynie: genów, białka i innych molekularnych elementów komórkowych) umożliwi zrozumienie genezy efektów na poziomie szczytowym. Ale w istocie, nie każde zaburzenie „na dole” poziomu hierarchicznego staje się przyczyną sprawczą.

Podstawowy poziom hierarchiczny nie zawsze jednoznacznie determinuje efekt na poziomie szczytowym. Określony genotyp pozwala tylko z pewnym prawdopodobieństwem przewidzieć fenotyp, a wynika to m.in. z faktu, że pierwotna informacja zawarta w genie kodującym jest na różnych etapach drogi do fenotypu wielokrotnie modulowana, a często głęboko przetwarzana. Dochodzi do tego potranslacyjna modyfikacja białek. A co najważniejsze: geny i białka i inne cząsteczki chemiczne nie są autonomicznymi jednostkami systemu, lecz stanowią aktywne elementy interakcyjnych, dynamicznych sieci. Zatem, w kształtowaniu efektu fenotypowego, prócz informacji zapisanych w DNA bierze udział także wiele innych procesów i inne rodzaje informacji.

Mechanizmy regulacji „góra-dół” nie są w pełni poznane. Ciekawe jest, jak niematerialny sygnał emergentny generowany z najwyższego piętra hierarchicznego wpływa na zachowanie poziomu podstawowego. Jak to się dzieje, że moja prośba „Podnieś prawą rękę” wypowiedziana

do drugiej osoby uruchamia u niej plejadę bardzo złożonych reakcji i zdarzeń na poziomie molekularnym i komórkowym?

Relacje między częściami złożonego systemu biologicznego na każdym jego poziomie hierarchicznym, w tym również sprawcza relacja przyczyna-skutek, nie są prostoliniowe ani proporcjonalne, lecz podlegają złożonym algorytmom. Więcej informacji o hierarchicznej organizacji systemów złożonych i odnośniki do piśmiennictwa znajdzie Czytelnik w innym opracowaniu [5].

## **ZŁOŻONOŚĆ NA MOLEKULARNYM PIĘTRZE HIERARCHICZNYM**

Najmniejszą jednostką posiadającą cechy życia jest komórka. Szacuje się, że organizm ludzki o wadze 70 kg zbudowany jest z około 37 tryliardów ( $37 \times 10^{18}$ ) komórek.

Szacuje się, że komórka ludzka zawiera od kilku do kilkudziesięciu miliardów cząsteczek białka; na przykład fibroblast ma 40 miliardów różnych cząsteczek białka [6]. Liczba genów kodujących białko u człowieka wynosi dwadzieścia kilka tysięcy, ale liczba rodzajów białek jest zwielokrotniona. Szacuje się, że liczba izoform białek generowana choćby tylko przez proces składania informacyjnego RNA wynosi ponad 100 000. Do tego dochodzą potranslacyjne modyfikacje białek, co zapewne daje zwielokrotnienie liczby różnych rodzajów białek. Najnowsze badania wskazują, że białka występujące jako izoformy kodowane przez ten sam gen, w procesie interakcji białko-białko dobierają zupełnie innych partnerów i przez to mają całkiem różne funkcje i znaczenie w komórce.

Różnice w ilości białka między różnymi typami komórek i w ich różnych stanach mogą wynosić tysiące razy. Już sama ilość cząsteczek białka w komórce wskazuje, jak wysoce skomplikowany jest molekularny poziom złożoności. Struktura i funkcja komórki w dużej mierze oparta jest na cząsteczkach białka, dlatego też białka i geny je kodujące stanowią główny obiekt badań w biologii systemów. Funkcje biologiczne tylko w rzadkich przypadkach mogą być przypisane indywidualnym cząsteczkom [7]. W żywych systemach nie ma autonomii cząsteczek (genów, białek itd.). Istotną właściwością złożonych systemów biologicznych nie jest sama mnogość części składowych (np. cząsteczek białka w komórce), lecz interakcja części składowych systemu między sobą. Interakcja prostych cząsteczek chemicznych w erze prebiotycznej doprowadziła do powstania makrocząsteczek, a następnie pierwotnych żywych komórek i dlatego proces interakcji cząsteczek jest podstawowym elementem zjawiska życia. W wyniku takiej interakcji wyłaniają się w systemie nowe funkcje, nowe struktury i nowe, nieprzewidywalne właściwości nieobecne w częściach składowych. Te „nowości” strukturalne i funkcjonalne nazywamy zbiorczo emergentami.

Procesom interakcji cząsteczek i zjawisku emergencji przypisuje Morowitz [8] główne znaczenie w procesie powstania i ewolucji życia. Z rozważań nad zjawiskiem złożoności systemów wynika wspomniana już uprzednio reguła, że całość nie jest prostą sumą części i twierdzenie, że



całość nie jest w pełni redukowalna do części składowych. Cechy i właściwości całego systemu nie występują bowiem w jego elementach składowych, lecz wyłaniają się (emergencja) w wyniku interakcji tych elementów. Praktyczny wniosek z powyższych informacji dla nauk medycznych jest taki: na podstawie właściwości podstawowych części składowych (np. genów kodujących białko, samych cząsteczek białkowych itd.) złożonego systemu, jakim jest organizm ludzki, występujących na komórkowym poziomie hierarchicznym, możemy dedukować efekt końcowy (cechy fenotypowe) tylko z pewnym przybliżeniem, z pewnym prawdopodobieństwem (Ryc.3). To twierdzenie niesie ważne konsekwencje dla przyszłego rozwoju myśli medycznej.

W molekularnych biologicznych systemach złożonych, interakcje ich elementów składowych są opisywane za pomocą grafów. Grafy budowane są na podstawie danych i informacji uzyskanych z wieloletnich badań molekularnych zebranych i dostępnych w wielkich bazach danych. Bazy te zawierają informacje o strukturze i właściwościach makrocząsteczek występujących w ustrojach żywych i odnoszą się do różnych cząsteczek biologicznych. Szczególną uwagę zwraca się na dane o strukturze i fizycznych interakcjach między cząsteczkami białek, genów (DNA), RNA oraz innych makromolekuł komórkowych, o strukturze funkcjonalnych modułów, szlaków sygnałnych, motywów regulacyjnych i innych właściwościach wynikających z wzajemnej relacji cząsteczek występujących w komórkach żywych organizmów.

Grafy mają postać złożonych sieci, zbudowanych z węzłów i krawędzi (łączników) je łączących. Węzły przedstawiają sobą cząsteczki i makrocząsteczki (białka, geny/DNA, RNA, metabolity itd.) lub inne „części” komórki (np. organelle komórkowe). Z kolei łączniki pokazują wzajemne relacje między węzłami. Na poziomie molekularnym relacja może oznaczać, że dana cząsteczka/makrocząsteczka kontaktuje się fizycznie z inną lub wieloma partnerskimi cząsteczkami sieci poprzez słabe wiązania i siły, przekazując sygnał stymulujący, hamujący, modulujący lub innego charakteru.

Oczywiście grafy są jedynie statycznym opisem relacji międzycząsteczkowych. W żywym systemie wszystkie komponenty składowe są stale w stanie dynamicznym, w bezustannym ruchu. Kontakty fizyczne np. cząsteczek białkowych (ilustrowanych w grafach jako węzły) powstają w bardzo krótkich okresach czasu (sekundy i ułamki sekund) i często pozostają w kompleksie przez równie krótki okres. Wiązania między komponentami sieci molekularnej nie są trwałe (kowalencyjne) wiązaniami chemicznymi, lecz są to labilne oddziaływania elektrostatyczne, wiązania wodorowe, siły Van der Walsa i inne. Komponenty sieci stale łączą się i rozpadają, ponownie łączą się z tym samym lub innym partnerem, zmieniają konformację itd. Sygnały informacyjne bezustannie płyną przez sieć w obrębie funkcjonalnych modułów (np. podsieci metaboliczne), jako szlaki sygnałne od receptorów powierzchniowych komórki, jako elementy regulacyjne różnych procesów molekularnych (transkrypcja genów, translacja). Inne makrocząsteczki

tworzą bardziej trwałe kompleksy i pełnią swoiste funkcje. Na przykład kompleks dokonujący składania mRNA składa się z ponad 200 cząsteczek białka i innych biocząsteczek.

Architektura niektórych sieci, funkcjonowanie niektórych motywów znajdujących w sieciach oraz reguły rządzące funkcjonowaniem złożonych systemów są częściowo poznane. Wspomnimy tu jedynie o kilku ważniejszych odkryciach i regułach w funkcjonowaniu sieci. W sieciach oddziaływań białko-białko stwierdzono, że niektóre węzły (czyli niektóre białka) oddziałują z licznymi partnerami, czyli wieloma innymi białkami. Takie węzły nazywa się „piastami” (*hub proteins*). Przykładowo, białko p53 posiadające wiele różnorodnych funkcji jest białkiem typu „piasty”. W komórce nie są one liczne, ale ich rola w procesach życiowych jest zapewne ważna, o czym świadczy fakt, że komórka zamiera, gdy zabiegiem inżynierii genetycznej usunie się część genów kodujących białka typu „piasta”.

Innym dobrze poznanym elementem sieci są sprzężenia zwrotne (pętle zwrotne) wchodzące w struktury molekularne zwane „motywami” (*motifs*). Struktury i funkcje pętli zwrotnych w procesach regulacji różnych procesów metabolicznych, regulacji transkrypcji i innych są dość dobrze poznane, dzięki zbudowanym na podstawie teorii systemów regulacyjnych modelom, sprawdzonym następnie w badaniach doświadczalnych na systemach żywych, głównie bakteriiach [6].

Sprzężenia zwrotne wprzęgnięte w mechanizm transkrypcji genu modulują jego aktywność, w wyniku czego gen aktywuje się np. w formie fali o zmiennej amplitudzie i częstotliwości. Słaby sygnał wejściowy wchodzący do motywów regulatorowych, takich jak pętle zwrotne mogą się wzmacniać, co daje, w skomplikowanej i rozległej sieci interakcyjnej makrocząsteczek, wielkie efekty systemowe, analogiczne do „efektu motyla” Lorenca w meteorologii: mały sygnał na wejściu do systemu powoduje wielki efekt na wyjściu. W systemach biologicznych może też zachodzić sytuacja odwrotna: sygnał wejściowy jest wygaszany i może dać mały efekt na wyjściu. Tego typu zjawiska w systemach złożonych powstają dzięki działaniu pętli zwrotnych, a dynamika tego procesu może być gwałtowna, co w teorii systemów złożonych nazywa się przejściem fazowym.

Sieci molekularne żywych organizmów są stale w stabilnym stanie dynamicznym. Jest to system otwarty pobierający energię, a więc daleki od stanu równowagi (charakterystycznej dla organizmów martwych), zorganizowany i uporządkowany. Molekularny system działa daleko od stanu równowagi, na krawędzi chaosu. Jest to przestrzeń, gdzie złożoność osiąga maksimum. Samoorganizacja systemu jest generowana wewnętrznie na poziomie miejscowym bez potrzeby koordynacji z zewnątrz. Uplasowanie systemu bliskie „krawędzi chaosu” sprawia, że występuje w nim pewien „szum”, losowe perturbacje i fluktuacje, pewien niewielki poziom entropii (czyli pewien niski poziom nieuporządkowania), zapewniające możliwość reorganizacji elementów i wprowadzenia nowego ładu organizacyjnego, a zatem możliwość generowania nowych form strukturalnych

i nowych funkcji. Aktywne generowanie „nowości” przez złożony system jest nowym, postulowanym przez naukę mechanizmem ewolucji. Tu rodzi się kreatywność systemu.

Dynamiczny, ale ustabilizowany stan systemu określany jest jako atraktor, stan atraktora lub basen atraktora. Systemy o wysokiej złożoności, zawarte w nich moduły mają zwykle wiele atraktorów. System ustabilizowany może być wytrącony ze swego basenu atraktora wskutek działania presji zewnętrznej, wejść na inne trajektorie i powrócić do swego atraktora lub uplasować w innym basenie, co nadaje systemowi cechy plastyczności. Takie perturbacje systemu mogą powodować także procedury medyczne (np. chemioterapia), które są zapewne czynnikiem zaburzającym działanie systemu.

Uporządkowanie i działanie systemu nie wynika z działania jakiegoś centralnego ośrodka regulacyjnego. Ośrodki koordynujące i regulujące są rozproszone po systemie i oparte są na zjawisku samoorganizacji jego elementów składowych. System jest wrażliwy i zarazem oporny na perturbacje, jest plastyczny, reaguje na warunki środowiskowe, a na dłuższą skalę czasu adaptuje się do nich. System zorganizowany można opisać równaniami matematycznymi, podczas gdy systemy przypadkowe (losowe) opisuje się tylko w kategoriach prawdopodobieństwa.

## NOWE, WIELKIE WYZWANIA DLA MEDYCYN

W ostatnich 3–4 dekadach nauka dostarczyła nie tylko wielkiej liczby danych charakteryzujących elementy składowe komórek na poziomie molekularnym, lecz także równie olbrzymiej liczby informacji o wzajemnych relacjach tych elementów, interakcjach, mechanizmach kontrolnych, wzajemnych korelacjach i regułach rządzących złożonymi systemami. Wyłoniły się nowe obszary badawcze w biologii, zwane w żargonie laboratoryjnym „omics” (*genomics, proteomics, transcriptomics, metabolomics* itd.) dążące do poznania już nie tylko właściwości indywidualnych cząsteczek, lecz ich różnorodnych wzajemnych relacji i mechanizmów powstawania określonych, złożonych funkcji. Jednocześnie powstawały i nadal rozwijają się nowe technologie umożliwiające głębszą i wydajniejszą (*high-throughput*) analizę struktury i dynamiki niezwykle złożonych sieci współdziałających makrocząsteczek [4].

Analiza w obszarach „omics”, a zwłaszcza poszukiwanie mechanizmów kontrolnych oraz integrujących funkcje tych obszarów stale dostarcza ogrom danych. Z kolei analiza wielkiej liczby danych (*big data*) wymusza włączenia szerszego i ścisłego współdziałania medycyny z bioinformatyką, matematyką, biostatystyką, ze specjalistami w zakresie nowych technologii badawczych i specjalistami od komputerów wielkiej mocy. Sądzę, że w omawianym obszarze polski potencjał badawczy jest opóźniony o kilkanaście lat. Dobrze się stało, że od niedawna Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki we współdziałaniu z Wydziałem Biologii Uniwersytetu Warszawskiego uruchomił studia z zakresu biologii systemów. Dopiero za kilka lat pojawią się pierwsi polscy

specjaliści z tego zakresu, którzy zasilą nasze badawcze ośrodki w obszarze biomedycyny.

W ostatnich latach mówi się, że przyszła medycyna będzie się rozwijać na zasadzie medycyny P4 (*predictive, personalized, preventive, participatory*). Termin „medycyna spersonalizowana”, czyli „indywidualizowana” najlepiej oddaje sens „medycyny P4”.

Procedury diagnostyczne i lecznicze muszą opierać się na precyzyjnych, indywidualnych charakterystykach chorego. U podstaw medycyny spersonalizowanej stoi teza i oczekiwanie, że w zdrowiu czy w chorobie na hierarchicznym poziomie molekularnym każdy z nas jest inny, tak jak jest inny na poziomie organizmu jako całości. Ludzka indywidualność i zmienność populacyjna jest w kontekście biologii dostatecznie poznana [9].

Na przełomie ostatniego stulecia badacze wyposażeni we wspańskie urządzenia analityczne mozolnie poszukiwali nowych genów i odpowiadającego im białka, poznawali jak one działają w procesach chorobowych, proponując mechanizmy ich lokalnych zachowań w sieci złożonych systemów. Wielkie zbiory, katalogi i banki danych o strukturze makrocząsteczek, ich funkcji w modułach, interakcje i funkcje we fragmentach subsieci, profile ekspresji genów, sygnatury molekularne, złożyły się na ogromny zasób wiedzy. Niektóre „sygnatury molekularne” określające stan ekspresji pojedynczych lub dziesiątków genów mogące wskazywać na pewne zaburzenia regulacji na poziomie różnych „omics”, znalazły ograniczone zastosowanie w praktyce klinicznej. Mówi się nawet o pewnym „przesycie” zebranych informacji. Zbiory tych analitycznych danych dotyczą tkanek prawidłowych i patologicznych.

Okazało się jednak, że ogromna liczba danych o elementach składowych komórki, ich naturze i podstawowych funkcjach, stale jeszcze jest niewystarczająca by w chorobie trafnie stawiać diagnozę, trafnie przewidywać jej rozwój i dobierać postępowanie lecznicze, nie mówiąc już o przewidywanych skutkach postępowania czy skutecznej prewencji. Ten stan wiedzy wymaga nowego, bardziej systemowego i holistycznego podejścia, rozwinięcia analityki nowej generacji, integracji badań, przechowywania i obróbki wielkiej ilości danych (*big data*), wykorzystania osiągnięć i postępów biologii systemów, a także wielu wysiłków edukacyjnych, metodycznych i organizacyjnych, rozwinięcia badań i technologii o wielkiej wydajności [10]. Dużym wyzwaniem jest digitalizacja ogromniej liczby danych zawartych w historii chorób i innych danych klinicznych.

Jak wspomniano wyżej, cząsteczki takie jak białko nie mają zwykle całkowitej autonomii, a funkcji fizjologicznych nie można przypisać indywidualnym biocząsteczkom, gdyż funkcje wynikają ze złożonych interakcji między nimi [7]. Celem medycyny przyszłości będzie poznanie najwcześniejszych etapów przejścia z normy do choroby na poziomie molekularnym. Proces ten można uchwycić przez zaawansowaną analizę interakcji makromolekuł, zwłaszcza białek i genów, co Barabási określa terminem „medycyna sieci” (*network*

*medicine*) [11, 12]. Digitalizacja danych z wczesnych stanów choroby będzie tu bardzo przydatna.

Nowe techniki badawcze, jak np. głębokie sekwencjonowanie DNA, analiza z małych ilości materiału, (np. jednej kropli krwi lub jednej komórki) testowanie białek swoistych dla poszczególnych narządów, analizy słabych i krótkotrwałych interakcji makromolekuł, nowe metody statystyczne, matematyczne modele, informatyka dostarczą miliardy danych dla jednego chorego. Nowe narzędzia zrodzą nowe podejścia badawcze, nowe koncepcje i paradygmaty [7]. Komputery wielkiej mocy będą użyte do analizy i poznania stanu systemu/sieci molekularnej swoistej dla każdego zjawiska patologicznego i każdego etapu rozwoju choroby oraz zapewnią podwyższenie jakości diagnozy i precyzyjnej zindywidualizowanej terapii.

Największym wyzwaniem jest poznanie dynamiki interakcji makromolekuł w sieci i jej modułach w normie i chorobie, poznanie mechanizmów regulacji złożonych funkcji sieci oraz poznanie zachowań systemu poddanego perturbacji. Jakie są konsekwencje takiej perturbacji? Czy czynnik sprawczy takich zaburzeń systemu może indukować wczesne, bezobjawowe na poziomie klinicznym stany chorobowe? Jak reaguje system na ingerencję leczniczą (np. działanie środków farmakologicznych)? Pytania takie będą rodzić nowe paradygmaty i hipotezy wymagające sprawdzenia doświadczalnego. Jednym z kluczowych zadań jest integracja danych uzyskanych z różnych, interdyscyplinarnych badań.

Wiele chorób, wśród nich choroby nowotworowe, są chorobami złożonymi. Mają one komponentę genetyczną w postaci np. wielogenowych mutacji lub zaburzeń mechanizmów regulacyjnych transkrypcję, ale jednocześnie w procesie ich powstawania i rozwoju aktywnie towarzyszą im inne czynniki przyczynowe, na przykład dieta, czynniki środowiskowe i in. działające na obszar epigenetyczny lub pozagenetyczny. Oba elementy ingerują w strukturę i funkcję sieci interakcji molekularnych, dlatego proponowane przez biologię systemów szersze, bardziej holistyczne podejście zbliża nas do głębszego zrozumienia genezy chorób. Przykłady użytecznych zastosowań takiego podejścia do biologii i kliniki nowotworów znajdzie Czytelnik w obszernym artykule przeglądowym [13].

Nowe metody analizy ludzkiego genomu i poznawanie zmian w genomie (*variom*) wraz z podejściem systemowym zbliżają nas do „medycyny spersonalizowanej”, a także zapowiadają „przesunięcia akcentów w opiece zdrowotnej, odchodzenia od diagnozy choroby i leczenia do medycyny predykcyjnej, prewencyjnej i indywidualnego kontrolowania zdrowia”. Metody stosowane w biologii systemów są w stanie wskazać i śledzić subtelne zmiany i zaburzenia w dynamicznej sieci, co z kolei stwarza nadzieję na wykrycie bardzo wczesnych zmian chorobowych i otwiera szansę odwrócenia tych zmian u samego początku [14]. Analiza zmienności (wariacji) genomu w chwili obecnej ma małe znaczenie praktyczne. Synder i wsp. są zdania, że dopiero porównanie sekwencji DNA u 500 milionów ludzi i konfrontacja z 500 milionami określonych fenotypów może podnieść precyzję i wskazać potencjalne mutacje sprawcze [15].

Medycyna spersonalizowana będzie się opierać na danych z sekwencjonowania indywidualnych genomów, jak i na danych z rozszerzonych analiz „omics” (*transcriptomics*, *proteomics*, *metabolomics* itd.), które są bardziej przydatne do monitorowania systemu i indywidualnego stanu fizjologii w czasie rzeczywistym niż informacje o genomie [14]. Kolekcje „omics” będące w istocie „molekularnymi fenotypami” są bardzo przydatne dla poznawania zasadniczych mechanizmów rozwoju choroby.

W koncepcji „medycyny sieci” zwraca się uwagę, że geny mające znaczenie dla rozwoju choroby, kodują białka zajmujące w sieci szczególne miejsca. Wymieniane są geny kodujące białka typu „piasty” (*hub proteins*), czyli białka wchodzące w interakcję z wieloma innymi białkami sieci. Usunięcie takich genów w warunkach doświadczalnych prowadzi do efektu letalnego. Podstawowe motywy regulacyjne (pętle zwrotne) działające np. w regulacji transkrypcji są kluczowym mechanizmem fizjologicznym, którego zaburzenie może prowadzić do spaczonych funkcji. Sieć makrocząsteczek jest tworem dynamicznym, podlega fluktuacjom, które mogą być amplifikowane i wzmacniane przez działanie pętli zwrotnych, dając zupełnie nowe wzory i formy. Innym kluczowym elementem „medycyny sieci” jest koncepcja „modułów chorobowych”. Moduł jest unikatowym fragmentem molekularnym sieci (subsieci), gdzie w wyniku interakcji cząsteczek wyłania się efekt fenotypowy (np. określona funkcja fizjologiczna). „Moduł chorobowy” pojawia się, gdy jeden lub więcej komponentów modułu ulega dysfunkcji. „Moduły chorobowe” mogą nakładać się na siebie w globalnej sieci i są zgodne z determinantami choroby [16, 17]. Choroba jest rzadko wynikiem nienormalności w pojedynczym genie, lecz raczej konsekwencją zaburzeń w złożonej, wewnątrzkomórkowej sieci makrocząsteczek. Taki wniosek wynika z faktu wzajemnego, dynamicznego oddziaływania molekularnych elementów sieci zorganizowanych w funkcjonalne moduły i szlaki [18]. Te ostatnie przejmują sygnały ze środowiska i są narażone na perturbacje bardziej niż dobrze chroniony genom.

Omówiona wyżej nowa problematyka w biomedycynie wynika z bardziej całościowego (holistycznego) podejścia i jest określana ogólnie biologią systemów. Elementarne informacje o biologii systemów znajdzie Czytelnik w innym artykule [19].

Współczesne metody pozwalają na śledzenie interakcji makromolekuł, np. białko-białko i monitorowanie trajektorii sieci w różnych stadiach rozwoju choroby [20]. Systemowe podejście pozwoli na uchwycenie choroby w jej najwcześniejszym okresie. Wgląd w mechanizmy działania sieci makromolekuł w badaniach doświadczalnych nad chorobą prionową u myszy i glejakach u ludzi dał już zachęcające wyniki [4]. Podstawowym zadaniem dla biologii systemów jest zrozumienie „jak w komórce złożone sieci molekularne wykonują wyrafinowane funkcje regulatorowe” [21]. Pewną przeszkodą dla rozwoju biomedycyny przyszłości, jak mówi Hood, jest fakt, że „niektórzy badacze są straszliwie konserwatywni”. Biomedycyna cierpi na deficyt nowej myśli.



## PIŚMIENNICTWO

1. Chorąży M. Genstrukturalny – ewolucja pojęcia i dylematy. *Nauka* 2009;3:57–108.
2. Hood L, Flores MA, Brogaard KR, Price ND. Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine: Predictive, Preventive, Personalized and Participatory. In: Valhout M, Vidal M, Dekker J (eds). *Handbook of Systems Biology*. ch. 23 Elsevier, 2013, 445–467.
3. Lin J, Gan CM, Zhang X et al. A multidimensional analysis of genes mutated in breast and colorectal cancers. *Genome Res*, (2007), 17(9): 1304–1318.
4. Hood L, Halling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through system approach. *Biotechnology*. 2012;7:992–1001.
5. Chorąży M. Złożoność i hierarchia organizmów wyższych. *Nauka* 2011;3:9–112.
6. Alon U. *An Introduction to Systems Biology*. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton FL, USA, 2007.
7. Barabási AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews/Genetics* 2004;5:101–113.
8. Morowitz HJ. *The Emergence of Everything*. Oxford Univ. Press. Oxford – New York, 2002.
9. Nador S and Chen JY. Unraveling human complexity and disease with systems personalized medicine. *Per Med* 2010;7(3):275–289.
10. Alyass A, Turcotte N and Meyre D. From big data analysis to personalized medicine for all: challenges and opportunities. *MBC Medical Genomics* 2015;8:33.
11. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(1):56–68.
12. Chorąży M, Hancock R. Translational Research: Lost In Complexity. In: Srivastava R, Maksymowicz W, Lopaczynski W (eds.) *Lost in Translation*. World Scientific, Publishing Co. Pte. Ltd, New Jersey, London, 2014, 3–20.
13. Laubenbacher R, Hower V, Jarrah A et al. Systems Biology View of Cancer. *Biochim Biophys Acta* 2009;1796(2) 129–13.
14. Chen R, Snyder M. Systems biology: Personalized medicine for future? *Curr Opin Pharmacol* 2012;12(5):623–628.
15. Snyder M, Weissman S, Gerstein M. Personal phenotypes to go with personal genomes. *Mol Syst Biol* 2009;5:273.
16. Goh KI, Kusick ME, Valle D et al. The human disease network. *Proc. Nat'l Acad Sci (USA)*, 2007;104(21):8685–8690.
17. Loscalzo J, Barabási AL. Systems biology and the future of medicine. *Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011;3(6):619–627.
18. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(1):6–68.
19. Chorąży M. Wprowadzenie do biologii systemów (Część I i II). *Nowotwory J Oncol* 2012;62(5):363–370; (6):442–449.
20. Pawson T, Lindig R. Network medicine. *FEBS Letters* 2008;582:1266–1270.
21. Lin WA, Lee CM, Tang C. Design principles of regulatory networks: searching for the molecular algorithms of the cell. *Molec Cell* 2013;49:203–211.

---

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Mieczysław Chorąży**

Centrum Onkologii

Wyb. Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice.

tel. 32 278 98 42 (w godz. 9.00–14.00),

e-mail: [chorazy@io.gliwice.pl](mailto:chorazy@io.gliwice.pl)

**Nadesłano:** 03.02.2017

**Zaakceptowano:** 20.02.2017



PRACE ORYGINALNE  
ORIGINAL ARTICLES**ASSESSMENT OF RELEASE FACTORS OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE DURING THE EXERCISE TEST IN PATIENTS WITH DIABETES AND AFTER MYOCARDIAL INFARCTION WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC FUNCTION****OCENA CZYNNIKÓW UWALNIANIA PEPTYDU NATRIURETYCZNEGO TYPU B PODCZAS PRÓBY WYSIŁKOWEJ U BADANYCH Z CUKRZYCĄ ORAZ PO PRZEBYTYM ZAWALE SERCA Z ZACHOWANĄ FUNKCJĄ SKURCZOWĄ LEWEJ KOMORY****Alicja Magdalena Stępień-Wałek<sup>1,2</sup>, Jacek Owczarek<sup>3</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> JAN KOCHANOWSKI UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES, KIELCE, POLAND<sup>2</sup> CLINIC OF CARDIOLOGY, ŚWIĘTOKRZYSKIE CARDIOLOGY CENTER, KIELCE, POLAND<sup>3</sup> DEPARTMENT OF PHARMACOGENETICS, MEDICAL UNIVERSITY OF ŁÓDŹ, POLAND**ABSTRACT**

**Introduction:** The increased concentration of B-type natriuretic peptide (BNP) is an expression of overload of the heart, regardless of the cause. Exercise test is a helpful method of assessing the exercise tolerance and myocardial ischemia.

**The aim:** The aim of the study is to determine the factors that cause the release of BNP during the exercise test.

**Material and methods:** The study included 99 patients with diabetes and after myocardial infarction with preserved left ventricular ejection fraction (EF $\geq$ 40%). Before performing the exercise test (ExT) echocardiography was performed and blood sample was taken to determine BNP. Immediately after the exercise test another blood sample was taken to determine BNP.

**Results:** In 22 patients (22%) an increase in BNP  $\geq$ 35pg/ml after the exercise test was observed. In patients with EF <50%, with severe diastolic dysfunction after myocardial infarction, with diabetes, and HR  $\geq$ 60 beats/min at rest a more frequent release of BNP was observed. [respectively OR: 4.7; 95% CI:1.7-12.7;p=0.027; OR:258;95%CI:28-2356;p<0,001; OR: 3.75 (1.2-12.1);p =0.02;OR: 0.27 (0.08-0.86);p=0.02; OR:0.11 (0.02-0.47) p=0.008]. Exercise induced ST-segment depression in the ECG did not correlate with BNP concentration increase.

**Conclusions:** Patients with EF  $\leq$ 50%, with severe diastolic dysfunction, after myocardial infarction, with diabetes, and HR at rest  $\geq$ 60 have a better chance of BNP release after the exercise test. The increase in BNP after exercise test did not correlate with reductions in ST-T in ECG.

**KEY WORDS:** exercise test, BNP, myocardial infarction with preserved ejection fraction, diabetes.

**STRESZCZENIE**

**Wstęp:** Wzrost stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP) jest wyrazem przeciążenia serca, niezależnie od przyczyny. Test wysiłkowy jest pomocną metodą oceny tolerancji wysiłku czy niedokrwienia mięśnia sercowego.

**Cel:** Ustalenie czynników powodujących uwalnianie BNP podczas próby wysiłkowej.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 99 kolejnych chorych z cukrzycą (n=39) oraz po przebyłym zawale serca z zachowaną funkcją skurczową lewej komory EF $\geq$ 40% (n=60). Przed wykonaniem testu wysiłkowego wykonywano badanie echokardiograficzne oraz pobierano krew na oznaczenia BNP. Bezpośrednio po teście wysiłkowym pobierano próbkę krwi do kolejnego oznaczenia BNP.

**Wyniki:** U 22 badanych (22%) obserwowano wzrost BNP  $\geq$ 35pg/ml po teście wysiłkowym. U chorych z EF<50%, z ciężką dysfunkcją rozkurczową, po przebyłym zawale serca, z cukrzycą, z HR  $\geq$ 60/min stwierdzono częstsze uwalnianie BNP po teście wysiłkowym [odpowiednio OR: 4,7; 95% CI:1,7-12,7;p=0,027; OR:258;95%CI:28-2356;p<0,001; OR: 3,75 (1,2-12,1);p =0,02;OR: 0,27 (0,08-0,86);p=0,02; OR:0,11 (0,02-0,47) p=0,008].

**Wnioski:** Chorzy z EF  $\leq$ 50%, z ciężką dysfunkcją rozkurczową, z przebyłym zawałem serca, z cukrzycą, z HR w spoczynku  $\geq$ 60/min mieli większe szanse na uwolnienie BNP po teście wysiłkowym. Zjawisko to nie zależało od obniżenia odcinka ST w teście wysiłkowym.

**SŁOWA KLUCZOWE:** test wysiłkowy, peptyd natriuretyczny typu B (BNP), zawał serca z zachowaną frakcją wyrzutową, cukrzyca

## INTRODUCTION

B-type natriuretic peptide is an oligopeptide neurohormone involved in the regulation of water and sodium homeostasis and homeostasis in the cardiovascular system. The role of BNP is ensuring homeostasis of blood pressure and blood volume. Its secretion is stimulated by increased stretch of heart wall, which may occur as a result of volume or pressure overload. BNP inhibits the activity of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system, increase excretion of water and sodium in the urine by increasing glomerular filtration and reducing resorption of sodium and water in proximal renal tubules, cause relaxation of the muscle membrane of blood vessels thus reducing the peripheral vascular resistance. All these mechanisms lead to a reduction in blood pressure and blood volume. In response to the increase in their tension during an increase in preload or afterload, cardiomyocytes secrete B-type natriuretic peptide (BNP). Increased concentrations of these peptides in blood indicates activation of a compensatory mechanism, which occurs prior to symptoms of heart failure [1–3].

Exercise test (ExT) allows objective assessment of exercise tolerance, blood pressure and chronotropic reaction and is a useful method of assessing myocardial ischemia. The increase in the concentration of B-type natriuretic peptide (BNP) is an expression of cardiac overload, regardless of the cause. BNP is produced predominantly by ventricular muscle, eliminated by kidneys, and decomposed through endopeptidase. The peptide concentration has a diagnostic and prognostic significance. Low concentrations thereof, i.e.  $\text{BNP} \leq 35 \text{ pg/ml}$ , with symptoms developing gradually, is associated with a low probability of heart failure [4]. The aim of the paper is to determine the factors that cause the release of BNP during the exercise test and the importance of this phenomenon in patients in stable condition with no symptoms of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction ( $\text{EF} \geq 40\%$ ) and after myocardial infarction or type 2 diabetes.

## METHODS

The subjects qualified for the study were patients with type 2 diabetes without a history of myocardial infarction and patients after myocardial infarction treated with preserved LV systolic function ( $\text{EF} \geq 40\%$ ) in the period from 3 months to 1 year after acute myocardial infarction. The exclusion criteria of the study were: left ventricular ejection fraction  $\text{LVEF} < 40\%$ , valvular heart disease, also after adjustment, atrial fibrillation, acute myocardial infarction within 3 months after the myocardial infarction.

The study included 99 patients - 39 patients with diabetes and 60 with a history of acute myocardial infarction. The mean age of the patients was  $55.7 \pm 7.4$  (min 35, max 74 years). All patients had preserved left ventricular systolic function  $\text{LVEF} \geq 40\%$ .

The patients currently did not have symptoms of cardiac failure, were undergoing optimal medical therapy, diabetes was controlled. Some cardiovascular drugs- (diuretics, ACE inhibitors, beta-blockers) may reduce BNP levels,

but their percentage distribution was proportional in the study groups.

The patients included in the study were a group of outpatients in the Regional Diabetes Clinic and in the Clinical Department of Cardiology Center.

The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical Chamber of Kielce No. 11/2005. All the subjects were previously informed in detail about the study purpose and method and a signed written consent to participate in the research was obtained from each patient.

## EXERCISE TEST

The exercise test was performed on a treadmill, according to the Bruce protocol, with the use of Marquette apparatus. Immediately before and after the test, the concentrations of B-type natriuretic peptide were determined.

The study was performed on the Marquette Electronics Case 8000 treadmill.

Blood pressure (BP) and heart rate (HR) were taken at rest and immediately after peak exercise. The test was terminated once the studied age-appropriate submaximal heart rate was achieved or fatigue or symptoms of angina and with ST-segment depression  $\geq 2 \text{ mm}$  on ECG were present. Exercise test (ExT) was positive: ST-segment depression  $\geq 1 \text{ mm}$ , with or without occurrence of angina or dyspnea.

## BIOCHEMICAL STUDIES

Blood samples for determination of resting B-type natriuretic peptide were collected from the antecubital vein after 30 minutes of rest before performing the stress test, and immediately after the test. Plasma BNP was determined by enzyme immunoassay, the measurement was performed on an automated analyzer.

BNP concentrations were determined using the Beckman Coulter Immunoassay system.

## ECHOCARDIOGRAPHY

Echocardiographic assessment of systolic and diastolic LV was performed during the first visit prior to the stress test. The following criteria of diagnosis of LV diastolic dysfunction were adopted:

1. Normal left ventricular diastolic function [ $\text{e'sep} \geq 8$ ,  $\text{LAVI} < 34 \text{ ml/m}^2$  ( $\text{LAVI}$ , left atrial volume index)]
2. Mild diastolic dysfunction (grade I)  
( $\text{e'sep} < 8$ ;  $\text{E/A} < 0.8$ ,  $\text{DT} > 200 \text{ ms}$ ;  $\text{E/e'} \leq 8$ ;  $\text{Ar-A} < 0 \text{ ms}$ ;  $\text{Val } \Delta \text{E/A} < 50\%$ )
3. Severe diastolic dysfunction (grade II and III)  
A. Pseudonormalization of mitral inflow ( $\text{e'sep} < 8$ ;  $\text{E/A} 0.8 - 1.5$ ,  $\text{DT} 160 - 200 \text{ ms}$ ;  $\text{E/e' } 9 - 12$   $\text{Ar-A} \geq 30 \text{ ms}$ ;  $\text{Val } \Delta \text{E/A} \geq 50\%$ )  
B. Restrictive mitral inflow ( $\text{e'sep} < 8$ ;  $\text{E/A} \geq 2$ ;  $\text{DT} < 160 \text{ ms}$ ;  $\text{E/e'} \geq 13$ ,  $\text{Ar-A} \geq 30 \text{ ms}$ ;  $\text{Val } \Delta \text{E/A} \geq 50\%$ ).

Left ventricular hypertrophy was diagnosed on the basis of septal thickness (IVS) in the long-axis parasternal view ( $\text{IVS} \geq 12 \text{ mm}$ ).

**Table I.** Baseline characteristics of patients.

Study population	n= 99
Age (min, max),years	35.74
Mean±SD	55.4±7.4
BMI (min, max)	(20,41)
Mean ±SD	28.3 ±4.0
Males	79 (80%)
Prior MI	60 (61%)
Diabetes	39 (39%)
Hypertension	69 (70%)
Hipercholesterolaemia	62 (63%)
Smoking	35 (35%)
Current medications:	
ACEI.	71 (72%)
Beta-blockers	42 (42%)
Diuretics	14 (14%)
Statins	69 (70%)
Aspirin	64 (65%)
ARB	8 (8%)
Insulin	24 (24%)
Oral hypoglycemics	25 (25%)
Clopidogrel	60 (61%)

Data are presented as mean ± standard deviation or number (percentage) of patients

ACEI - angiotensin-converting enzyme inhibitor;

ARB- angiotensin receptor blockers;

BMI –body mass index,

MI-myocardial infarction,

## STATISTICAL ANALYSIS

All the study data was analyzed using multifactor logistic regression model. The tests were two-sided and statistical significance was considered at 5%. To analyze the BNP levels we used a cut-off point of  $\Delta$  35pg /ml. The statistical description of quantitative variables was made with the use of the mean, the standard deviation and the median. Qualitative variables were characterized by specifying the size of each of the variants and its percentage of the group under consideration. For comparison of the mean values of the quantitative variable in both groups the Student's t-test was used. For a larger number of groups the F test of analysis of variance, as well as the Tukey and Duncan multiple comparison tests, were applied. The nonparametric analysis of variance and the Kruskal-Wallis tests were used when the distribution of a quantitative variable showed a significant deviation from the normal distribution. To compare groups of patients in terms of a qualitative variable the chi-square test of independence was used. For statistical analysis we used the method of multivariate logistic regression, taking into account the fact that the response variables are binary. The regression model was designed to examine the effect of explanatory variables on the occurrence or non-occurrence of the tested feature. Correlation with Pearsen and Spearman method was also applied. In statistical inference the significance level of 0.05 was adopted. Statistical analyzes were performed using the SAS 9.3 licensed software

**Table II.** Study results.

Exercise test	
<b>Metabolic equivalents, METS:</b>	
(min, max)	(2.2, 12.8)
Mean±SD	8.4 ±2.3
METS >7	70 (70.6%)
<b>HR at rest in ExT</b>	
(min, max)	(52,148)
Mean±SD	78± 15.4
<b>Maximal HR during ExT</b>	
(min, max)	(64,179)
Mean±SD	133±17
<b>SBP at rest in ExT [mmHg]</b>	
(min, max)	(100,180)
Mean±SD	130±15
<b>Max SBP during ExT [mmHg]</b>	
(min, max)	(130,250)
Mean±SD	164±24
<b>Duration of exercise</b>	
(min, max)	(1.4,10.4)
Mean±SD	6.6±2.3
<b>Positive exercise test results [ExT(+)]\</b>	
ST-segment depression $\geq$ 1 mm	
with or without angina or dyspnea	22 ( 22%)
<b>Echocardiography:</b>	
<b>EF [%]</b>	
(min,max)	(40,65)
Mean±SD	55±7.6
<b>LV diastolic function</b>	
Normal	37 (37%)
Mildly impaired	44 (44%)
Severely impaired	18 (18%)
<b>Laboratory data at rest [pg/ml]</b>	
BNP $\geq$ 35	54 (54,5%)
mean±SD	101.4±97.1
BNP < 35	45 (45,5%)
Mean±SD	32±22.5

BNP- B type natriuretic peptide; EF-ejection fraction; ExT -exercise test; HR-heart rate; LV- left ventricular; SBP-systolic blood pressure

**Table III.** The increase in BNP  $\geq 35$ pg/ml during the exercise test.

	Group 1 $\Delta$ BNP during ExT $\geq 35$ pg/ml (n=22)	Group 2 $\Delta$ BNP during ExT $< 35$ pg/ml (n=77)
BNP before ExT [pg/ml]	156.1 $\pm$ 132.1	36.6 $\pm$ 29.2
BNP after ExT [pg/ml]	247.4 $\pm$ 165.6	49.2 $\pm$ 33.4
$\Delta$ BNP [pg/ml]	91.3 $\pm$ 48.2	12.6 $\pm$ 8.8

BNP- B type natriuretic peptide; ExT -exercise test

**Table IV.** Correlation between baseline BNP and the parameters of the exercise test and echocardiography parameters.

	BNP before ExT $< 35$ pg/ml (n=45)	BNP before ExT $\geq 35$ pg/ ml (n=54)	p
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28.5 $\pm$ 3.2	28.1 $\pm$ 4.5	0.69
Exercise duration [min]	7.2 $\pm$ 2.0	6.1 $\pm$ 2.4	0.01
METS	8.9 $\pm$ 1.9	7.9 $\pm$ 2.4	0.03
HR at rest in ExT [bpm]	79.8 $\pm$ 14.1 78.0 $\pm$ 16.3		0.55
HR maximal during ExT [bpm]	133.4 $\pm$ 15.7	132.5 $\pm$ 18.1	0.8
$\Delta$ HR [bpm]	76.7 $\pm$ 7.5	79.0 $\pm$ 10.0	0.18
SBP at rest in ExT [mmHg]	130.0 $\pm$ 13.6	131.2 $\pm$ 16.6	0.7
Max SBP during ExT [mmHg]	164.7 $\pm$ 20.6	165 $\pm$ 26.4	0.9
EF [%]	58.0 $\pm$ 6.1	53.3 $\pm$ 8.1	$< 0.01$
E [cm/s]	63.3 $\pm$ 15.3	65.7 $\pm$ 21	0.52
e' septal [cm/s]	13.5 $\pm$ 34.3	6.5 $\pm$ 2.5	0.18
E/e' [ms]	7.6 $\pm$ 1.8	11.5 $\pm$ 5.9	$< 0.01$
A [cm/s]	73.3 $\pm$ 16.4	78.3 $\pm$ 18.0	0.15
E/A	0.9 $\pm$ 0.3	0.88 $\pm$ 0.4	0.79
DT [ms]	217.7 $\pm$ 64.7	238.0 $\pm$ 69.9	0.14
Diastolic function normal/mildly/severely impaired (n0)	28/16/1	9/28/17	$< 0.01$
HR at rest $\geq 70$ bpm 9 (n)	39	32	0.03
Age [years]	52.9 $\pm$ 6.6	57.4 $\pm$ 7.5	0.002
ST-segment depression (n)	7	15	0.14

BNP- B type natriuretic peptide; ExT -exercise test; HR- heart rate; SBP-systolic blood pressure; BMI- body mass index; EF- ejection fraction; METS- metabolic equivalents; parameters for assessing LV diastolic function (E, e', E/e',DT, A, E/A DT)

## RESULTS

99 patients with type 2 diabetes without a history of myocardial infarction and patients after myocardial infarction, with preserved LV systolic function (EF $\geq$  40%) treated with primary angioplasty in the period from 3 months to 1 year after the incident, were included in the study. The study group's baseline characteristics are presented in (tab. I and II). 54 (54.5%) patients had a rest BNP  $\geq 35$ pg/ml. In this study group, the mean concentration of BNP at rest was 101 $\pm$ 97pg/ml, and the increase in BNP during exercise was 43 $\pm$ 48 pg/ml. In the group of BNP at rest $<35$  pg/ml, the average concentration of BNP was 17 $\pm$ 8 pg/ml, and the increase in BNP during exercise was 32 $\pm$ 22 pg/ml. During the exercise test, 22 subjects had an

increase in BNP  $\geq 35$ pg/ml (group1). The average increase in BNP in these patients was 91 $\pm$ 48 vs 12 $\pm$ 9 pg/ml in subjects in whom  $\Delta$  BNP during exercise was  $< 35$  pg/ml (group 2) (tab. III). Table IV shows division of the patients due to the baseline BNP (patients with BNP  $< 35$  pg/ml and BNP $\geq 35$  pg/ml. Statistically significant differences related to exercise duration, exercise tolerance (METS), ejection fraction, LV diastolic function and age of the subjects. Patients with baseline BNP  $\geq 35$ pg/ml had shorter exercise duration, worse exercise tolerance, severe LV diastolic dysfunction, reduced ejection fraction and were older. We also made the correlation of BNP with Pearsen and Spearman method before ExT, after ExT and the exercise related increase in BNP  $\geq 35$  pg/ml and

**Table V.** Evaluation of the Pearson correlation levels depending on age, BMI and exercise test parameters.

	Age [years]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	METS	Exercise duration [min]	SBP min [mmHg]	SBP max [mmHg]	Δ SBP [mmHg]	HR min [bpm]	HR max [bpm]	Δ HR [bpm]	ST-segment depression
BNP before ExT [pg/ml]	0.31 <0.01	0.02 ns	-0.13 ns	-0.18 ns	-0.01 ns	-0.01 ns	-0.01 ns	-0.11 ns	-0.16 ns	-0.05 ns	0.56 ns
BNP after ExT [pg/ml]	0.27 <0.01	0.05 ns	-0.01 ns	-0.13 ns	-0.02 ns	-0.02 ns	0.02 ns	-0.15 ns	-0.15 ns	-0.01 ns	0.53 ns
Δ BNP [pg/ml]	0.16 ns	0.09 ns	-0.01 ns	-0.01 ns	-0.02 ns	-0.04 ns	-0.03 ns	-0.21 0.04	-0.13 ns	0.05 ns	0.55 ns

BNP- B type natriuretic peptide; ExT -exercise test; HR- heart rate; SBP-systolic blood pressure, BMI- body mass index, METS- metabolic equivalents

**Table VI.** Evaluation of the Pearson correlation between the increase in the concentration of BNP  $\geq 35$  pg/ml and echocardiographic parameters.

	EF [%]	E [cm/s]	e [cm/s]	E/e'	DT [ms]	A [cm/s]	E/A	LVH	Diastolic function
BNP before ExT [pg/ml]	-0.39 <0.01	0.40 <0.01	-0.54 <0.01	0.50 <0.01	0.09 ns	0.18 ns	0.01 ns	0.05 ns	0.68 <0.01
BNP after ExT [pg/ml]	-0.44 <0.01	0.46 <0.01	-0.52 <0.01	0.52 <0.01	0.06 ns	0.20 ns	0.04 ns	0.09 ns	0.72 <0.01
Δ BNP [pg/ml]	-0.47 <0.01	0.49 <0.01	-0.32 <0.01	0.42 <0.01	-0.10 ns	0.17 ns	0.15 ns	0.17 ns	0.68 <0.01

BNP- B type natriuretic peptide; ExT -exercise test; EF-ejection fraction; LVH- LVH – left ventricular hypertrophy, METS- metabolic equivalents; parameters for assessing LV diastolic function ( E, e', E/e',DT, A, E/A );ns- nonsignificant

**Table VII.** Evaluation of the Spearman correlation of BNP depending on age, BMI and exercise test parameters.

	Age [years]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	METS	Exercise duration [min]	SBP min [mmHg]	SBP max [mmHg]	Δ SBP [mmHg]	HR min [bpm]	HR max [bpm]	Δ HR [bpm]	ST-segment depression
BNP before ExT [pg/ml]	0.32 <0.01	-0.08 ns	-0.18 ns	-0.17 ns	-0.02 ns	-0.04 ns	-0.02 ns	-0.11 ns	-0.09 ns	0.02 ns	0.36 ns
BNP after ExT [pg/ml]	0.28 <0.01	-0.07 ns	-0.12 ns	-0.11 ns	-0.01 ns	-0.04 ns	-0.02 ns	-0.20 ns	-0.13 ns	0.06 ns	0.32 ns
Δ BNP [pg/ml]	0.14 ns	0.03 ns	0.12 ns	0.13 ns	-0.06 ns	-0.03 ns	-0.01 ns	-0.32 <0.01	-0.08 ns	0.19 ns	0.4 ns

BNP- B type natriuretic peptide; ExT -exercise test; HR- heart rate; SBP-systolic blood pressure, BMI- body mass index, ns- nonsignificant

age, BMI, exercise test parameters and echocardiography (Tab. V–VIII). The increase in BNP  $\geq 35$  pg/ml correlated with HR at rest, ejection fraction (EF) and LV diastolic function. Positive exercise test results (ExT) in the form of ST-T segment depression  $\geq 1$  mm with or without angina or dyspnea were observed in 22 patients (22%). ST segment depression did not correlate with the incre-

ase in BNP (Tab. V–VIII). We performed multivariate analysis to evaluate independent risk factors for release of BNP  $\geq 35$  pg/ml determined immediately after the exercise test (Table IX). The independent risk factors were: left ventricular ejection fraction  $\leq 50\%$ , severe diastolic LV dysfunction, myocardial infarction, Diabetes, And Heart Rate At Rest  $\geq 60$ /min.



**Table VIII.** Evaluation of the Spearman correlation between BNP and echocardiographic parameters.

	EF [%]	E [cm/s]	e [cm/s]	E/e'	DT [ms]	A [cm/s]	E/A	LVH	Diastolic Function
BNP before ExT [pg/ml]	-0.35 <0.01	0.17 ns	-0.54 <0.01	0.50 <0.01	0.09 ns	0.18 ns	0.01 ns	0.10 ns	0.64 <0.01
BNP after ExT [pg/ml]	-0.37 <0.01	0.24 0.02	-0.52 <0.01	0.52 <0.01	0.06 ns	0.20 ns	0.04 ns	0.12 ns	0.67 <0.01
Δ BNP [pg/ml]	-0.36 <0.01	0.35 <0.01	-0.32 <0.01	0.42 <0.01	-0.10 ns	0.17 ns	0.15 ns	0.10 ns	0.52 <0.01

BNP- B type natriuretic peptide; ExT -exercise test; EF-ejection fraction; LVH – left ventricular hypertrophy parameters for assessing LV diastolic function ( E, e, E/e',DT, A, E/A); ns-nonsignificant

**Table IX.** Independent predictors of BNP release (BNP≥35pg/ml) after exercise test in multivariate regression model.

Variable	OR	95% CI	P value
Age > 60	2.1	0.7-6.1	0.2
EF≤50%	4.7	1.7-12.7	0.002
Males	0.8	0.3-2.6	0.7
Diabetes	0.3	0.1-0.9	0.02
Prior MI	3.8	1.2-12.1	0.02
Hypertension	1.6	0.5-4.9	0.4
Smoking	1.1	0.4-2.8	0.9
BMI ≥30	0.4	0.1-1.4	0.2
HR≥ 60/min at rest	0.1	0.02-0.5	0.01
HR≥ 120/min in ExT	0.4	0.1-1.4	0.1
SBP>160 mmHg in ExT	1.0	0.4-2.7	1.0
METS ≤ 7	0.7	0.2-197	0.4
ExT (+)	0.4	0.1-1.4	0.1
Severe diastolic dysfunction	258.4	28.3-2356	<0.001
LVH	1.3	0.5-3.4	0.6

BMI- body mass index, CI- confidence interval; EF-ejection fraction; ExT- exercise test; HR-heart rate; LVH- left ventricular Hypertrophy, MI-myocardial infarct; METS-metabolic equivalents OR-odds ratio; SBP-systolic blood pressure

## DISCUSSION

In the presented study, the increase secretion of BNP after exercise was observed both in the test group 1 with BNP ≥ 35 pg/ml and in group 2 with BNP <35 pg/ml. The dynamic nature of the BNP release in response to exercise has been previously reported [5–7]. In the present study most patients exhibited an increase in the BNP at peak exercise. The study by Krupicka et al. showed a significant increase in BNP immediately after exercise in healthy patients. There was no observed increase in BNP in the first and third hour after exercise. Peak exercise in healthy subjects led to rapid and transient increase in the plasma concentration of BNP, which remained within

the norm, below the cut-off value for heart failure [8]. In our study the increased BNP release was associated with reduced ejection fraction EF<50% and severe left ventricular diastolic dysfunction. Several studies assessed the value of BNP in diagnosing diastolic dysfunction. Significantly higher BNP levels were found in patients with advanced left ventricular diastolic dysfunction, and presented study confirms these results [9–12]. The BNP initial concentration, and its value immediately after exercise were significantly higher in subjects with severe diastolic disorders than those in subjects with normal LV diastolic function and with subjects with impaired LV relaxation [13].

So far, no study demonstrated EF≤50% as an independent predictor of BNP release after ExT. The increase in BNP during exercise correlates with left ventricular filling pressure in patients after myocardial infarction, suggesting that filling pressure can be an important stimulus for BNP release during exercise [14]. In the study published by Marumoto et al., plasma level of BNP at rest were significantly higher in patients with myocardial infarction (MI) than in the control subject. Correlations were found between plasma levels of these peptides and left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI), pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) in patients with MI. During exercise, BNP significantly increased in patients with MI. The changes in plasma levels of BNP during exercise correlated with LVEF, CI, PCWP, LVEDP in patients with MI. Study indicate that the BNP plays an important role in maintaining cardiac performance at rest and during exercise in patients with cardiac dysfunction [15]. Another risk factor associated with increased secretion of BNP during the exercise test is diabetes. The study by Haffner et al. showed that survival of patients with type 2 diabetes without MI is comparable with those without diabetes after myocardial infarction [16]. Therefore, patients with diabetes should be treated as a group of a very high cardiovascular risk, subject to secondary prevention. Diabetes is an independent risk factor for HF

occurrence with similar frequency in both heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) [17, 18].

The mortality of patients with heart failure with LV diastolic dysfunction is 5-8% per year as compared to 10-15% in patients with renal dysfunction and systolic dysfunction and 1% of the mortality in the control group [19]. Measurement of BNP is a valuable examination confirming or excluding the heart failure in patients with DM, although some studies have found lower concentrations of BNP in patients with obesity and metabolic syndrome, both with and without HF, despite the high late-diastolic pressure in left ventricle [20-22]. The study published by Onoder et al. documented the importance of elevated BNP > 50pg/ml, indicating an increased likelihood of cardiovascular complications in diabetic patients. The relationship between elevated levels of BNP and cardiovascular complications is the result of the fact that the higher concentration of BNP is a biomarker of the presence of asymptomatic structural heart disease, such as left ventricular dysfunction, left ventricular hypertrophy, enlargement of atria and atrial fibrillation or myocardial infarction [20].

In the presented study HR  $\geq 60$ /min at rest was a risk factor for the release of BNP during the exercise test. Heart rate (HR) is an independent risk factor for death from cardiovascular events. The impact of high resting HR on the risk of death from cardiovascular events was significantly higher in patients with preserved ejection fraction (HFpEF) than in patients with reduced ejection fraction (HFrEF). Resting HR is an important prognostic factor, not only in patients with chronic heart failure and coronary artery disease, but it can also matter in a population of patients with heart failure and preserved ejection fraction [23].

The increase in concentration of B-type natriuretic peptide (BNP) results from overload of the heart, regardless of the cause. The peptide concentration has a diagnostic and prognostic significance. Increased BNP levels occur in many conditions, such as acute coronary syndrome, pulmonary embolism, chronic obstructive pulmonary disease, inflammation (especially sepsis), advanced age, renal insufficiency, atrial fibrillation, mitral regurgitation, aortic valve failures and some forms of mitral heart with increased cardiac output (due to anemia, hyperthyroidism or advanced cirrhosis [24]). Low concentrations of BNP, i.e. BNP  $\leq 35$  pg/ml, with symptoms developing gradually, is associated with a low probability of heart failure. However, in patients with acute dyspnea, the proposed bottom decision threshold is 100 pg/ml for BNP [4]. It has been shown that a significant reduction in the concentration of peptides under the influence of the treatment translates into a better prognosis. The optimum target concentrations vary from patient to patient, therefore current guidelines do not define them in any concrete way. Other natriuretic peptides, such as atrial natriuretic peptide (ANP), mid-regional

proatrial natriuretic peptide (MR-pro ANP) currently have a limited use in practice.

Physical exercise affects hemodynamics and ventricular and atrial walls tension and thus affects the secretion of natriuretic peptides [14].

Exercise test is useful not only for hemodynamic and ECG evaluation, but also for establishing a secretory reserve of cardiomyocytes [25, 26]. Many studies found a relationship between an increase in BNP concentration during the exercise test in patients and heart failure (9,27,28,29). The study by Lainchbury et al. assessed BNP secretion changes during the exercise test in patients with heart failure. Exercise-induced increase in BNP concentration was associated with a favorable prognosis, while no increase in BNP correlated with a significant increase in mortality within 2 years (29).

During the exercise the mean test duration was  $6.6 \pm 2.3$  minutes (min 1.4 min, max 10.4 minutes) and exercise tolerance was  $8.4 \pm 2.3$  METS. Tolerance and exercise duration were statistically significantly lower in subjects with baseline BNP  $< 35$  pg/ml (tab. IV). In the present study exercise-induced ST segment depression in the ECG did not correlate with BNP concentration increase. These results stay in line with results of several other studies, exercise-induced ischemia has little effect on natriuretic peptide concentration increase and this test has insufficient ability to recognize exercise ischemia in stable coronary artery disease [30-34].

The study evaluates the factors that influence the secretion of BNP in subjects with preserved LV systolic function. The new aspect of the study is evaluation of the correlation between the increase in the secretion of BNP and the parameters of the exercise test and the parameters of LV diastolic function in patients with diabetes and after myocardial infarction with an ejection fraction  $\geq 40\%$ . New directions for treatment are sought in this group of patients, which could help to improve the prognosis. Assessment of correlation between BNP levels and hemodynamic parameters of the exercise test and echocardiography may be helpful in determining the factors that especially should be paid attention to in the diagnostic and therapeutic proceedings.

## STUDY LIMITATIONS

The number of studied patients was relatively low, which made the assessment of the BNP release level problematic. In case of small groups of subjects a greater likelihood of accidental events and possibility of underestimation of the impact of other factors on the evaluated parameters should be taken into consideration.

## CONCLUSION

Patients with EF  $\leq 50\%$ , with severe diastolic dysfunction, after myocardial infarction, with diabetes, and HR at rest  $\geq 60$  have a better chance of BNP release after the exercise test.

The increase in BNP after ExT did not correlate with reductions in ST-T segment in ECG.



## REFERENCES

- Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischaemic heart disease. *Am. Heart J.* 1998;135:914–923.
- Solnica B. Natriuretic peptides. In: Szczeklik A, Tendera M, eds. [Cardiology: evidence-based medicine text book]. Kraków, Poland: Practical Medicine, 2009, 96–97.
- Thygesen K, Mair J, Mueller C et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2001–2006.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–847.
- Wijbenga JA, Balk AH, Boomsma, Man in 't Veld AJ, Hall C. Cardiac peptides differ in their response to exercise. Implications for patients with heart failure in clinical practice. *Eur Heart J.* 1999;20:1424–1428.
- Bentzen H, Pedersen RS, Nyvad O, Pedersen EB. Effect of exercise on natriuretic peptides in plasma and urine in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;93:121–130.
- de Grote P, Soudan B, Lamblin N, Rouaix-Emery N, McFadden E, Meurice T. Is hormonal activation during exercise useful for risk stratification in patients with moderate congestive heart failure? *Am Heart J.* 2004;148:349–355.
- Krupicka J, Janota T, Kasalová Z, Hradec J. Effect of short-term maximal exercise on plasma BNP levels in healthy individuals. *Physiol Res.* 2010;59:625–628.
- Mottram PM, Haluska BA, Marwick TH. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: correlation with cardiac function, hemodynamics, and workload. *Am Heart J.* 2004;148:365–370.
- Lubień E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002;105:595–601.
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-pro BNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005;26:2277–2284.
- Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol.* 2003;92:1434–1438.
- Stępień-Wałek A, Wozakowska-Kapłon B. The effect of left ventricular diastolic function on the secretion of B-type natriuretic peptide at rest and directly after exercise test in asymptomatic patients with diabetes or after myocardial infarction with preserved left ventricular systolic function. *Kardiologia Pol.* 2016;74:529–536.
- Mottram PM, Haluska BA, Marwick TH. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: correlation with cardiac function, hemodynamics and workload. *Am Heart J.* 2004;148:365–370.
- Marumoto K, Hamada M, Aburaya M, Hiwada K. Augmented secretion of atrial natriuretic peptides and brain during dynamic exercise in patients with old myocardial infarction. *Jpn Circ J.* 1995;59:715–724.
- Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl. J. Med.* 1998;339:229–234.
- Zile MR, W. Little. Heart failure with a preserved ejection fraction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. *Brandwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Elsevier Saunders, Philadelphia; 2015, 557–573.
- Brzyżkiewicz H, Konduracka E, Gajos E, Janion M. Incidence of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and isolated mild diastolic dysfunction. *Pol Arch Med Wew* 2016;126:12–18.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105:1387–1393.
- Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation.* 2007;115:1345–1353.
- Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-ventricular and diastolic pressures. *Am. Heart J.* 2006;152:1071–1076.
- Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S et al. Utility of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:2081–2087.
- Takada T, Sakata Y, Miyata S et al. CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:309–316.
- Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:2357–2368.
- Wozakowska-Kapłon B, Opole G. Effects of exercise testing on natriuretic peptide secretion in patients with atrial fibrillation. *Kardiologia Pol.* 2009;67:254–261.
- Wozakowska-Kapłon B, Opole G. Exercise-induced natriuretic peptide secretion predicts outcome of cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation: the discordant ANP and B-type natriuretic peptide response to exercise testing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2010;33:1203–1209.
- Friedl W, Mair J, Thomas S, Puschendorf B. The relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta.* 1999;28:121–126.
- Lancellotti P, Cosyns B, Pierard LA. Dynamic left ventricular dyssynchrony contributes to B-type natriuretic peptide release during exercise in patients with systolic heart failure. *EUROPAC.* 2008;10:496–501.
- Lainchbury JG, Swanney MP, Beckert L. Change in plasma brain natriuretic peptide during exercise is an important predictor of survival in systolic heart failure. *Eur Heart J.* 2001;22(Suppl):377–386.
- Krüger S, Graf J, Merx MW, Stickel T, Kunz D, Hanrath P et al. Brain natriuretic peptide kinetics during dynamic exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2004;95:49–54.
- Kato M, Kinugawa T, Ogino K et al. Augmented response in plasma brain natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *J Intern Med.* 2000;248:309–315.

32. Piechota WN, Wierzbowski R, Piechota WT, Bejm J, Gielerak G. N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and ischemia modified albumin (IMA) in exercise induced ischemia in patients with stable coronary artery disease .Pol Arch Med Wewn. 2006;116:640–647
33. Zürcher S, Honegger U, Wegener M et al. Delayed release of brain natriuretic peptide to identify myocardial ischaemia. Eur J Clin Invest. 2015;45:1175–1183
34. Porta A, Barrabés JA, Candell-Riera J et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are poorly related to the occurrence of ischemia or ventricular arrhythmias during symptom-limited exercise in low-risk patients. Arch Med Sci. 2016;2:341–348

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:****Alicja Stępień-Wąlek**

ul. Prosta 44, 25-381 Kielce

tel.: 608514367

e-mail: magda1100@onet.pl

**Received:** 14.03.2016**Accepted:** 20.02.2017

# OCENA POSTAW LEKARZY WOBEC ROZSZERZENIA UPRAWNIENÍ ZAWODOWYCH PIEŁĘGNIAREK I POŁOŻNYCH W ZAKRESIE ORDYNOWANIA LEKÓW, WYSTAWIANIA RECEPT I KIEROWANIA PACJENTÓW NA BADANIA DIAGNOSTYCZNE

## ATTITUDES OF POLISH PHYSICIANS TOWARDS EXTENDING COMPETENCIES OF NURSES AND MIDWIVES WITH RESPECT TO PRESCRIBING MEDICINES

Nicole Mazur<sup>1</sup>, Aleksander Zarzeka<sup>2</sup>, Filip Dąbrowski<sup>3,4</sup>, Mariusz Panczyk<sup>2</sup>, Robert Gałązkowski<sup>5</sup>, Joanna Gotlib<sup>2</sup>

<sup>1</sup> STUDENCKIE KOŁO NAUKOWE PRAWA MEDYCZNEGO WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, POLSKA

<sup>2</sup> ZAKŁAD DYDAKTYKI I EFEKTÓW KSZTAŁCENIA WYDZIAŁU NAUKI O ZDROWIU WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, POLSKA

<sup>3</sup> I KLINIKA POŁOŻNICTWA I GINEKOLOGII I WYDZIAŁU LEKARSKIEGO WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, POLSKA

<sup>4</sup> OKRĘGOWA IZBA LEKARSKA IM. PROF. JANA NIELUBOWICZA W WARSZAWIE, POLSKA

<sup>5</sup> ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO WYDZIAŁU NAUKI O ZDROWIU WARSZAWSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO, POLSKA

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** 1 stycznia 2016 r. weszła w życie nowelizacja Ustawy o zawodach pielęgniarki i położnej z dnia 15 lipca 2011 r. Na mocy nowego prawa, określone grupy pielęgniarek i położnych (PiP) uzyskały uprawnienia do wystawiania recept oraz kierowania pacjentów na badania diagnostyczne.

**Cel:** Analiza postaw lekarzy wobec rozszerzenia uprawnień zawodowych pielęgniarek i położnych w zakresie ordynowania leków, wystawiania recept i kierowania pacjentów na badania diagnostyczne.

**Materiał i metody:** W badaniu wzięło udział 436 lekarzy (245 kobiet, 193 mężczyzn). Średnia wieku w badanej grupie wyniosła 36 lat (min.: 21; maks.: 76; SD: 11,65; mediana: 31). 274 osoby zamieszkiwały miasto powyżej 500 tys., 70 osób – miasto do 100 tys., 54 osoby – miasto od 100 do 500 tys., a 14 osób – wieś. Większość badanych (295) zamieszkiwała województwo mazowieckie. Zastosowano dobrowolne, anonimowe badanie ankietowe z wykorzystaniem samodzielnie skonstruowanego kwestionariusza. Kwestionariusz zawierał stwierdzenia oceniane w skali Likerta (1 – zdecydowanie się nie zgadzam, 5 – zdecydowanie się zgadzam). 22 pytania dotyczące opinii na temat nowych uprawnień PiP. Anketa została trzykrotnie rozesłana do Okręgowej Izby Lekarskiej im. prof. Nielubowicza w Warszawie za pomocą kwestionariusza online: <https://docs.google.com/forms/d/1cxiaJFPxDVphByhBTk4gDIBsm6bQsxGLVXDK-RtpGnk/>. Rzeczność wykorzystanego kwestionariusza sprawdzono w badaniu pilotażowym za pomocą współczynnika  $\alpha$ -Cronbacha, który wyniósł 0,937. Ze względu na fakt, że badania były badaniami ankietowymi prowadzonymi w grupie lekarzy nie wymagały one uzyskania zgody Komisji Bioetycznej WUM na ich przeprowadzenie. Otrzymane wyniki przedstawiono za pomocą statystyk opisowych uzyskanych dzięki analizie statystycznej za pomocą programu Microsoft Excel oraz StatSoft Statistica 12.0 (licencja Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego).

**Wyniki:** 53% lekarzy uważa, że nowe uprawnienia nie usprawnią opieki nad pacjentami. 35% badanych nie zgodziło się z opinią, że nowe uprawnienia podniosą prestiż zawodowy PiP. Jednocześnie 49% jest zdania, że przepisywanie recept przez PiP zmniejszy zakres obowiązków lekarzy. Jedynie 9% zgodziło się, że nowe uprawnienia są potrzebne w Polsce. 65% lekarzy wyraziło opinię, że PiP nie powinny mieć uprawnień do wypisywania recept, a 81% uważa, że nie są one przygotowane do tego uprawnienia.

**Wniosek:** Lekarze mają podzielone zdanie na temat korzyści płynących z wprowadzenia recept pielęgniarskich dla pacjenta. Dlatego warto rozważyć przeprowadzenie kampanii informacyjnej poprzez środki masowego przekazu bądź szkoleń w miejscach pracy, gdzie zostaną w sposób obiektywny przedstawione konsekwencje wprowadzenia nowych regulacji.

**SŁOWA KLUCZOWE:** prawo w pielęgniarstwie, prawo w farmacji, pracownicy ochrony zdrowia

### ABSTRACT

**Introduction:** Due to the amendment of the Nurse and Midwife professions Act, since 1st of January 2016 Polish nurses and midwives with certain qualifications are able to prescribe medicines and referral for diagnostic tests.

**The aim:** To analyse attitudes of physicians on new professional competencies of nurses and midwives regarding: prescribing medicines and referring patients for certain diagnostic tests.

**Material and methods:** In the study took part 436 physicians (245 women, 193 man). The average age was 36,6 years old (min.: 21; max.: 76; SD: 11,65; median: 31). 274 people lived in a city with over 500 thousand citizens, 70 people – city below 100 thousand citizens, 54 people – city between 100-500 thousands citizens and 14 people lived in a country. Most of people lived in masovian district. Authors prepared and validated own questionnaire, which contained statements assessed in Likert scale (1-strongly disagree, 5-strongly agree). It contained 22 questions about opinions of new abilities of nurses and midwives. The questionnaire was sent three times to Regional Medical Chamber in Warsaw via an online questionnaire: <https://docs.google.com/forms/d/1cxiaJFPxDVphByhBTk4gDIBsm6bQsxGLVXDK-RtpGnk/>

The reliability of the questionnaire used was tested in a pilot study by the coefficient  $\alpha$ -Cronbach, which amounted to 0.937. Due to the fact that the study was performed in a group of doctors they did not require the consent of the Bioethics Committee, of Medical University of Warsaw to carry them out. The results are presented using descriptive statistics, which were obtained through statistical analysis using Microsoft Excel and StatSoft Statistica 12.0 (license Medical University of Warsaw).

**Results:** 53% of doctors claim that the new powers do not improve patient care. 35% of respondents disagreed with the opinion that the new powers will raise the prestige of professional nurses and midwives. At the same time 49% believe that prescriptions for nurses and midwives reduce the responsibilities of doctors. Only 9% agreed that the new abilities are needed in Poland. 65% of doctors have expressed the opinion that nurses and midwives should not have permission to prescriptions and 81% believe that they are not prepared for those abilities.

**Conclusion:** Doctors have divided opinion about the benefits of the introduction of the nursing prescriptions for the patient. It is therefore, considered an information campaign through the mass media, or training in the workplace, where they will be presented in an objective manner the consequences of the introduction of new regulations.

**KEY WORDS:** legislation, nursing; legislation drug; health personnel

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 270-274

## WSTĘP

1 stycznia 2016 r. weszła w życie nowelizacja Ustawy o zawodach pielęgniarki i położnej z dnia 15 lipca 2011 r. [1]. Na mocy nowego prawa określone grupy pielęgniarek i położnych (PiP) uzyskały uprawnienia do wystawiania recept oraz kierowania pacjentów na badania diagnostyczne. Zgodnie z art. 15a ustawy pielęgniarka i położna, która posiada dyplom ukończenia studiów I stopnia lub tytuł specjalisty, jest uprawniona do przepisywania leków i środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego w ramach realizacji zlecenia lekarskiego. Natomiast PiP, która posiada dyplom ukończenia studiów II stopnia lub posiada tytuł specjalisty w dziedzinie pielęgniarstwa ma prawo do samodzielnego ordynowania leków (zawierających określone substancje czynne) oraz ordynowania określonych wyrobów medycznych. Dokładny wykaz substancji czynnych, które mogą zawierać leki ordynowane przez PiP, znajduje się w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia [2].

Polska nie jest pierwszym państwem, w którym uprawnienia PiP zostały rozszerzone o możliwość wystawiania recept. Kompetencje te posiadają już pielęgniarki m.in. w Stanach Zjednoczonych (1960), Szwecji (1994), Anglii (1998) czy Irlandii (2007) [3]. W krajach tych, pomimo panującego na początku przekonania, że PiP posiadają nieadekwatny do takich czynności poziom wykształcenia, okazało się, że wystawianie przez nie recept to skuteczne rozwiązanie. Z oceny pacjentów wynika, że wzrósł ich poziom zadowolenia, dostęp do świadczeń medycznych, a także poprawił się zakres wiedzy na temat procesu leczenia [3, 4].

Z przeprowadzonych wcześniej badań [5] wynika, że duże znaczenie w zdobyciu uprawnień przez PiP ma teoria wzmocnienia konstruktywnego Kantera, wskazująca, że środowisko pracy jest ważnym korelatem nastawienia i zachowań pracowników w organizacji. W związku z tym powodzenie reformy zależy również od przełożonych pielęgniarek i lekarzy, z którymi współpracują pielęgniarki. Dzięki poznaniu opinii lekarzy wobec rozszerzenia uprawnień zawodowych PiP, możemy prognozować, czy ta grupa zawodowa wykaże wsparcie w nowych uprawnieniach PiP, czy też poprzez brak takiego wsparcia, nie wystąpi efekt pozytywnego wzmocnienia. Dlatego też, bardzo ważne jest,

by została zbadana uzasadniona opinia lekarzy, na której podstawie będzie można podjąć dalsze działania w zakresie nowych uprawnień PiP. W przypadku opinii niejednoznacznej lub negatywnej, pozwoli to na wypracowanie postulatów, dzięki którym można by wyklarować lub zmodyfikować postanowienia nowej ustawy i sposobu jej wdrażania.

Celem pracy była analiza postaw lekarzy wobec rozszerzenia uprawnień zawodowych pielęgniarek i położnych w zakresie ordynowania leków, wystawiania recept i kierowania pacjentów na badania diagnostyczne.

## MATERIAŁ I METODY

Anonimowe badanie ankietowe przeprowadzono w dniach od 1 do 7 lutego 2016 roku. Kwestionariusz miał formę ankiety elektronicznej, był umieszczony w arkuszu Google Dokumenty oraz został trzykrotnie rozesłany do członków Okręgowej Izby Lekarskiej w Warszawie: <https://docs.google.com/forms/d/1cxiaJFPxDVphByhBTk4gDIB-sm6bQsxGLVXDK-RtpGnk/viewform>. Link do ankiety został wysłany respondentów trzykrotnie (1, 5 oraz 7 lutego 2016 r.).

Ankieta składała się łącznie z 34 pytań. Pierwsza jej część dotyczyła postaw badanej grupy wobec rozszerzenia kompetencji pielęgniarek i położnych w zakresie ordynowania i przedłużania leków, a także kierowania na badania diagnostyczne. Badani oceniali, na ile zgadzają się z przedstawionymi twierdzeniami w pięciostopniowej skali Likerta (1 – zdecydowanie się nie zgadzam, 5 – zdecydowanie się zgadzam). Ogólne pytanie do respondentów brzmiało: „Proszę ocenić, w jakim stopniu zgadza się Pan/Pani z poniższymi stwierdzeniami dotyczącymi rozszerzenia kompetencji pielęgniarek i położnych w zakresie ordynowania i przedłużania leków, a także kierowania na badania diagnostyczne”. Następnie przedstawiono 22 stwierdzenia, takie jak: „usprawnią opiekę nad pacjentem” czy „oszczędzą czas lekarza” i posługując się skalą Likerta lekarze musieli wyrazić, w jakim stopniu uważają stwierdzenia te za słuszne.

W drugiej części zawarto 12 pytań dotyczących danych socjodemograficznych respondentów, takich jak: wiek, płeć, miejsce zamieszkania, wykształcenie oraz aktualne miejsce zatrudnienia.



Rzetelność wykorzystanego kwestionariusza sprawdzono w badaniu pilotażowym za pomocą współczynnika  $\alpha$ -Cronbacha, który wyniósł 0,937 [6]. Ze względu na fakt, że badania były badaniami ankietowymi prowadzonymi w grupie lekarzy nie wymagały one uzyskania zgody Komisji Bioetycznej WUM na ich przeprowadzenie [7].

Uzyskane wyniki przedstawiono za pomocą statystyk opisowych uzyskanych dzięki analizie statystycznej za pomocą programu Microsoft Excel oraz StatSoft Statistica 12.0 (licencje Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego). Liczby osób, które oceniły konkretne stwierdzenia w określony sposób (od zdecydowanego braku zgody – 1 do pełnej aprobaty – 5) zostały przedstawione na wykresie. W części opisowej wyników ocenę stwierdzeń uproszczono wskazując procentowo, jakie duże grupy respondentów zgadzają się z danym stwierdzeniem, a jakie się nie zgadzają. W tym celu połączono kategorie „zdecydowanie się nie zgadzam” oraz „raczej się nie zgadzam” jako negatywnie oceniające dane stwierdzenie oraz kategorie „raczej się zgadzam” i „zdecydowanie się zgadzam” jako aprobatę dla stwierdzenia.

W badaniu udział wzięło 436 osób (245 kobiet, 193 mężczyzn). Średnia wieku w badanej grupie wyniosła 36 lat (min.: 21; maks.: 76; SD: 11,65; mediana: 31). 274 osoby zamieszkiwały miasto powyżej 500 tys., 70 osób – miasto do 100 tys.; 54 osoby – miasto od 100 do 500 tys., a 14 osób – wieś. Większość badanych (295) zamieszkiwała województwo mazowieckie. Pozostałe osoby zamieszkiwały województwa: śląskie – 29 osób, łódzkie – 15, lubelskie, małopolskie oraz wielkopolskie – 13, dolnośląskie – 11, pomorskie – 9, kujawsko-pomorskie – 8, podkarpackie – 7, podlaskie – 7, opolskie, świętokrzyskie, warmińsko-mazurskie oraz zachodniopomorskie – 4 i lubuskie – 1 osoba.

Zdecydowana większość badanych posiadała tytuł zawodowy lekarza: 381 osób. 55 osób posiadało wyższy stopień naukowy: doktor nauk medycznych – 50 osób oraz doktor habilitowany nauk medycznych – 2 osoby bądź tytuł naukowy profesora – 3 osoby. 22 badane osoby ukończyły studia podyplomowe: Zarządzanie w ochronie zdrowia (10 osób), Prawo w ochronie zdrowia (4 osoby), MBA – *Master of Business Administration* (4 osoby), Psychoterapia (2 osoby), Zarządzanie badaniami klinicznymi, Koordynator transplantacyjny – 1 osoba.

172 badanych ukończyło szkolenie specjalizacyjne, natomiast 185 osób było w trakcie szkolenia specjalizacyjnego. Pozostałe osoby nie ukończyły szkolenia ani nie są w trakcie jego realizacji.

Średni czas stażu pracy w badanej grupie wyniósł 10 lat (min. 0, maks. 49, SD: 10,82, mediana: 5). Zdecydowana większość badanych była zatrudniona w sektorze publicznym: 245 osób, 77 osób deklaroowało zatrudnienie w sektorze prywatnym, 114 badanych podejmowało zatrudnienie w obu sektorach. Zdecydowana większość badanych (259 osób) zatrudniona była w szpitalu klinicznym, miejskim lub powiatowym, natomiast 96 badanych – w POZ.

Największa grupa badanych (202 osoby) zatrudniona była w ramach umowy o pracę (pełny etat lub część etatu), 84 badanych zatrudnionych było w ramach umowy cywilno-prawnej lub prowadziło własną działalność.

## WYNIKI

Z przeprowadzonego badania wynika, że 53% lekarzy uważa, że nowe uprawnienia PiP nie usprawnią opieki nad pacjentem, a 41% badanych jest odmiennego zdania. 36% badanych orzekło, że reforma zwiększy się dostępność do porady zdrowotnej. 52% lekarzy zgodziło się z opinią, że czas pacjenta zostanie zaoszczędzony, z kolei 50% potwierdziło, że nowe uprawnienia oszczędzą czas lekarzy.

Co trzeci badany nie zgodził się z opinią, że nowe uprawnienia podniosą prestiż zawodowy PiP. 61% lekarzy potwierdziło opinię, że grozi to utratą kontroli lekarza nad procesem terapeutycznym, a zarazem 46% osób twierdzi, że nie spowoduje to wzrostu kontroli pielęgniarki nad procesem terapeutycznym. Większość badanych (66%) nie zgadza się z opinią, że pielęgniarki powinny mieć możliwość kierowania pacjentów na badania diagnostyczne. Natomiast 27% lekarzy określiło, że PiP powinny mieć możliwość wypisywania recept.

Trzy czwarte badanych, stwierdziło, że PiP nie są przygotowane do ordynowania niektórych leków. Znacznie mniejsza grupa (16%), wyraziła opinię, że PiP są przygotowane do wypisywania recept. Z kolei 14% uważa, że PiP są przygotowane do kierowania pacjentów na badania diagnostyczne. Szczegółowe wyniki zaprezentowano na rycinie 1.

## DYSKUSJA

W międzynarodowym piśmiennictwie naukowym z zakresu pielęgniarstwa temat recept pielęgniarzkich jest często poruszany i analizowany. W bazie PubMed/Medline (słowa kluczowe: *nurse prescribing* and *physicians* okres wyszukiwania: 1.1.2005 – 1.07.2015) nie odnaleziono natomiast wielu badań na temat opinii lekarzy dotyczących zakresu uprawnień PiP [8–10].

Głównym powodem upoważnienia PiP do wystawiania recept i skierowań na światło był problem spadającej liczby lekarzy oraz idący za tym niedostateczny dostęp do usług medycznych. Motywacja ta dla wielu nie uzasadnia takiego kroku.

W opinii Hortona [8] środowisko lekarzy uważa, że pielęgniarki nie mają wystarczającej wiedzy do prawidłowej ordynacji leków. Są oni zaniepokojeni przeważającymi, według nich, negatywnymi stronami nowych uprawnień. Część z nich obawia się, że wykonywanie dodatkowych obowiązków źle wpłynie na PiP, ponieważ będą przepracowane, a przy tym zwiększy się ich odpowiedzialność zawodowa, przy jednakowym wynagrodzeniu. Jeden na dziesięciu lekarzy wyraził natomiast obawę, że PiP będą miały mniejszy kontakt z pacjentem, a więc i mniejszą kontrolę nad chorym. While [9] sygnalizuje również, że głównym problem podczas

wykonywania nowych kompetencji, był brak współpracy w zespole medycznym. Z kolei w badaniu Wilhelmsson i Foldevi [10] szwedzcy lekarze byli zdania, że nie ułatwi im to pracy, ponieważ pomoc PiP jest minimalna. Jednakże przyznali, że takie kompetencje mogą być użyteczne, szczególnie w obszarach wiejskich, ze względu na utrudniony dostęp do lekarza pierwszego kontaktu. Należy wziąć jednak pod uwagę, że w cytowanym badaniu grupa badanych lekarzy POZ liczyła 5 osób.

Według nowszych badań przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii przez Bradley i Nolan [11], dzięki nowym uprawnieniom PiP skrócił się czas oczekiwania pacjentów na wypisanie recepty na lek, poszerzyła się wiedza pielęgniarek, a jednocześnie zwiększyło się zaufanie do zawodu pielęgniarki. Badanie pokazało też, że wzrosła satysfakcja pielęgniarek z wykonywanej przez nie pracy. Przyznały również, że dostrzegają zadowolenie lekarzy, którzy nie są proszeni co chwilę o wypisanie recepty. Pielęgniarki odczuły również, że lekarze mają mniej obowiązków, a przy tym mogą one w większej mierze kontrolować proces leczenia pacjenta. W pracy autorstwa Funnell, Minns i Reeves [12], wskazano, że lekarze w Wielkiej Brytanii stali się zwolennikami zwiększenia uprawnień pielęgniarek, a pacjenci uważają, że pielęgniarki zwracają się do nich bardziej zrozumiałym językiem medycznym niż lekarze [13]. Również badania przeprowadzone w Holandii przez Kroezen i wsp. [4] pokazały, że zarówno środowisko lekarzy, jak i pielęgniarek pozytywnie patrzy na nowe kompetencje. Jedynie w niewielkim stopniu lekarze byli zaniepokojeni jakością opieki nad pacjentami oraz ich bezpieczeństwem, po wprowadzeniu nowych uprawnień w życie.

Polskie piśmiennictwo z zakresu pielęgniarstwa do tej pory nie wypowiada się obszernie na temat opinii lekarzy w związku z nową ustawą dotyczącą PiP. Dlatego też tak ważne jest, by poznać zdanie lekarzy. W przypadku niejednoznacznych bądź negatywnych opinii pozwoli to ustrzec się przed zmniejszoną liczbą wypisywanych przez pielęgniarki recept. Do takich sytuacji dochodziło na świecie [14, 15] w wyniku nakładania na PiP kar oraz braku wsparcia w miejscu wykonywanej pracy.

Podzielone zdania w przeprowadzonym badaniu na temat tego, iż nowe uprawnienia usprawnią opiekę nad pacjentem, oraz że oszczędzą czas lekarza, mogą wynikać z braku świadomości na temat funkcjonowania takich uprawnień i ich pozytywnej oceny w innych krajach. Opisuje to między innymi M. Courtenay [16] w swoim badaniu, w którym w opinii lekarzy mają oni więcej czasu na wykonywanie swojej pracy, a pacjenci w szybszym czasie otrzymują receptę. W badaniu autorów niniejszej pracy przeważająca część ankietowanych uważała również, że nowe uprawnienia nie zwiększą dostępności do porady zdrowotnej. Być może wynika to z braku przekonania o realnym wdrożeniu nowych uprawnień PiP.

Mimo to, w badaniu własnym, większość respondentów nie miała wątpliwości, że nowe uprawnienia zwiększą prestiż PiP, a zarazem, że zmniejszy się kontrola lekarzy nad procesem terapeutycznym. Co ciekawe, wielu lekarzy

uważa przy tym, że PiP nie przejmą odebranej im kontroli nad pacjentem. Pomimo tego, zdecydowana większość badanych odpowiedziała, że nowe uprawnienia nie są w ogóle potrzebne w Polsce. Może być to spowodowane zinterpretowaniem ich przez społeczność lekarską, jako próby zmniejszenia autorytetu lekarza, co również było początkowym problemem w Wielkiej Brytanii [11].

Niewielu lekarzy wyraziło się pozytywnie o idei samodzielnego kierowania pacjentów na badaniach diagnostycznych oraz wypisywania recept przez PiP. Przyczyna tej opinii tkwić może w odpowiedziach na kolejne pytania, gdzie lekarze w zdecydowanej większości, stwierdzają brak przygotowania PiP do wymienionych wyżej kompetencji.

Należy jednak podkreślić, że trudno jednoznacznie wskazać dokładne przyczyny przedstawionego stanu rzeczy. Opisana powyżej sytuacja wynikać może m.in. z braku wiedzy lekarzy na temat istoty i zakresu nowych kompetencji PiP. Wprowadzone zmiany w przepisach z jednej strony nadają PiP samodzielne uprawnienia do ordynowania niektórych leków, ale też mają służyć lekarzom. Zmiany umożliwiają bowiem wystawienie recepty przez pielęgniarkę na zlecenie lekarza, co ma szansę usprawnić jego pracę. Do tej pory nie zbadano wiedzy polskich lekarzy na temat wprowadzonych zmian prawnych w zakresie kompetencji preskrypcyjnych PiP. Badanie takie zdaje się być zasadne i zostanie przeprowadzone przez autorów w dalszych pracach.

Co więcej, należy zauważyć, że informacje w zakresie wprowadzanych kompetencji PiP udostępniane są raczej w czasopiśmie pielęgniarstwach [17, 18], w branżowych portalach zdrowotnych [19] oraz w sposób bardzo ogólny w mediach ogólnopolskich. Brak jednak oficjalnej kampanii informacyjnej wśród zainteresowanych reformą lekarzy.

Należy podkreślić, że podczas przeprowadzania ankiety wystąpiły pewne ograniczenia, które mogły wpłynąć na reprezentatywność zaprezentowanych wyników. Między innymi użyty kwestionariusz był dostępny w wersji elektronicznej, co ogranicza kontrolę nad badaną grupą. Można również zauważyć, że badana grupa w większości zawiera osoby zamieszkujące województwo mazowieckie, co może wskazywać na fakt, iż nie jest w pełni reprezentatywna dla populacji polskich lekarzy. Jednocześnie należy przypomnieć, że średnia wieku badanej grupy wynosiła 36 lat, przy czym wiek pracujących w Polsce lekarzy jest zdecydowanie wyższy. Może to mieć wpływ na podobne opinie badanej grupy.

## WNIOSEK

Lekarze mają podzielone zdanie na temat korzyści płynących z wprowadzenia recept pielęgniarstkich dla pacjenta. Warto dlatego, rozważyć przeprowadzenie kampanii informacyjnej poprzez środki masowego przekazu bądź szkoleń w miejscach pracy, gdzie zostaną w sposób obiektywny przedstawione konsekwencje wprowadzenia nowych regulacji.

## PIŚMIENICTWO

1. Ustawa z dnia 15 lipca 2011r. o zawodach pielęgniarki i położnej
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. w sprawie wykazu substancji czynnych zawartych w lekach, wykazu środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wykazu wyrobów medycznych i wykazu badań diagnostycznych
3. Krozen M, Francke A, Groenewegen P, Van Dijk L. Nurse prescribing of medicines in Western European and Anglo-Saxon countries: A survey on forces, conditions and jurisdictional control. *Internat J Nurse Stud.* 2012;49:1002–1012.
4. Kroezen M, van Dijk L, Groenewegen PP et al. Neutral to positive views on the consequences of nurse prescribing: Results of a national survey among registered nurses, nurse specialists and physicians. *Int J Nurse Stud.* 2014;51(4):539–548.
5. Blanck S, Engstrom M. District nurses' prescribing practice and its link to structural conditions. *J Am Nurse Pract.* 2015;27(10):568–575.
6. Panczyk M, Zarzeka A, Iwanow L, Belowska J, Gotlib J. Ocena rzetelności i trafności autorskiego kwestionariusza do badania wiedzy i postaw wobec rozszerzenia uprawnień zawodowych pielęgniarek i położnych w zakresie samodzielnego ordynowania niektórych leków, wystawiania recept oraz kierowania na wybrane badania diagnostyczne - doniesienie wstępne. *Piel XXI Wieku.* 2016;1(54):27–36.
7. Opinia Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na temat badań nieinwazyjnych: <https://komisja-bioetyczna.wum.edu.pl/>
8. Horton R. Nurse-prescribing in the UK: right but also wrong. *Lancet.* 2002;359(9321):1875–1876.
9. While AE, Biggs KSM. Benefits and challenges of nurse prescribing. *J Adv Nurs.* 2004;45:559–567.
10. Wilhelmsson S, Foldevi M. Exploring views on Swedish district nurses' prescribing-a focus group study in primary health care. *J Clin Nurs.* 2003;12(5):643–650.
11. Bradley E, Nolan P. Impact of nurse prescribing: a qualitative study. *J Adv Nurs.* 2007;59:120–128.
12. Funnell F, Minns K, Reeves K. Comparing nurses' and doctors' prescribing habits. *Nurs Times.* 2014;110(29):12–14.
13. Brooks N, Otway C, Rashid C et al. Nurse prescribing: what do patients think? *Nurse Stand.* 2001;15(17):33–38.
14. Nurses "more cautious" than doctors in prescribing. *Nurs Times.* 2014;110(29):3.
15. Scudder L. Prescribing Patterns of Nurse Practitioners. *J Nurse Pract.* 2006;2(2):98–106
16. Courtenay M. Nurse prescribing; the benefits and the pitfalls. *J Comm Nurs.* 2007;11
17. Piotrowski W, Kapusta Z. Kontrowersje dotyczące ordynowania i wypisywania recept przez pielęgniarki. W cieniu czepka 2016;1(291):10–13.
18. Zimmermann A, Gaworska-Krzemińska A, Cieplikiewicz E, Flis A. Ordynacja i preskrypcja pielęgniarska w Polsce. *Probl Piel.* 2015;23(4):551–556.
19. MZ: pielęgniarki i położne będą wystawiać recepty <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/MZ-piellegniarki-i-polozne-beda-wystawiac-recepty,152857,6.html> data dostępu: 2016-12-01

---

### ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Aleksander Zarzeka**

Zakład Dydaktyki i Efektów Kształcenia  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Żwirki i Wigury 81 pok. 9, 02-091 Warszawa  
tel. +48 691646174  
e-mail: [aleksander.zarzeka@wum.edu.pl](mailto:aleksander.zarzeka@wum.edu.pl)

**Nadesłano:** 31.05.2016

**Zaakceptowano:** 25.02.2017



## DIAGNOSTIC ALGORITHM AND PECULIARITIES OF MONITORING FOR INFANTS WITH DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

### ALGORYTM DIAGNOSTYCZNY I ODMIENNOŚCI W MONITOROWANIU SCHORZEŃ UKŁADU ŻOŁĄDKOWO-JELITOWEGO U NIEMOWLĄT

Tetyana O. Kryuchko, Inna M. Nesina, Olha Ya. Tkachenko

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** The most common medical conditions in infants, which belong to pediatric and gastroenterological disease areas, are functional gastrointestinal disorders, food hypersensitivity and food allergy. First of all, these symptoms can disguise lactase deficiency, cow's milk protein allergy, eosinophilic gastroenteritis, allergic proctocolitis, gastrointestinal manifestations of atopic dermatitis, functional disorders of gastrointestinal and biliary tract, etc.

**The aim** of our study was to develop an algorithm of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract and to study the efficacy of probiotic and enzyme replacement therapy.

**Materials and methods:** 47 children aged 1 to 3 years with gastrointestinal and atopic dermatitis symptoms underwent clinical and laboratory examinations.

**Results:** Analysis of additional examination revealed the causes of gastrointestinal disorders, and the following diagnoses were made: 15 children (32 %) had secondary lactase deficiency, 9 children (19 %) had sensitization to cow's milk protein and caseins. Molecular-genetic analysis of C > T polymorphism at position 13910 of lactase gene (LCT) demonstrated that C/C-13910 genotype was observed in 44.7 % of children, C/T-13910 heterozygous genotype was found in 36.2 %, and 19.1 % of children had T/T-13910 genotype; these were interpreted in conjunction with other clinical criteria for verification of secondary lactase deficiency diagnosis.

**Conclusions:** Assessment of children over time during their treatment showed that combined therapy using lactase preparation and probiotics contributed to relief of clinical symptoms. All patients had their fecal pH increased (> 5.5), whereas the majority of children demonstrated improvement yet on days 2–3 (i.e., decrease in pain syndrome, flatulency, and stool frequency; restoration of normal stool consistency).

Based on the obtained data, we proposed a practical algorithm for verification and monitoring of children with gastrointestinal disorders.

**KEY WORDS:** infants, functional gastrointestinal disorders, food allergy, lactase deficiency.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 275-281

## INTRODUCTION

The globalization of the modern world, propagation of western models, values, institutions, and unlimited access to sources of information gave the unique possibilities to use clinical guidelines, developed by leading world experts, in everyday medical practice. Nowadays, the principles of high-quality clinical practice are essential for Ukraine, as they contribute to the implementation of medical care protocols into the national healthcare system.

Having analyzed the reasons for which parents of infants visit pediatricians, we identified common errors in symptom interpretation: fluid excrements or a tendency to constipations – as a sign of dysbacteriosis; excessive infant crying and irritability – as one of the symptoms of hunger or teething; rash on the body – as a food allergy. Besides, the views on providing medical care for such patients have changed many times over the past years in accordance with the public views on disease

nature, level of scientific knowledge, available scientific evidence, degree of training and professional development.

The most common medical conditions in infants, which belong to pediatric and gastroenterological disease areas, are functional gastrointestinal disorders (FGID), food hypersensitivity and food allergy. FGID (infant regurgitation, rumination syndrome, intestinal colics, diarrhea, constipation, etc.) often progress with undiagnosed food intolerance. First of all, these symptoms can disguise lactase deficiency (LD), cow's milk protein allergy (CMPA), eosinophilic gastroenteritis, allergic proctocolitis, gastrointestinal manifestations of atopic dermatitis, functional disorders of gastrointestinal and biliary tract, etc. For example, epidemiological data show that CMPA manifests with gastrointestinal symptoms in 32–60 % of cases; with skin symptoms – in 4.5–90 %; with anaphylaxis – in 0.8–9 % of patients [1]. Topicality of the problem is caused by both insufficient knowledge of the various mechanisms

of how these symptoms occur and incorrect diagnosis and, therefore, ineffective treatment of these patients.

Today there is no doubt that the intestinal tract is not limited to digestive function; it is also an important immune organ [2, 3]. The cells of intestinal mucosa are involved in the process of food tolerance, preventing pathological immune reactions to food proteins. Impairment of cavitory and parietal digestion in the intestinal tract leads to destabilization of metabolism, formation of nutritional deficiency, multiple deficiency conditions, food intolerance (FI) [4, 5]. Formation of the intestinal barrier belongs to the most important factors that influence the development of allergic sensitization [6, 8]. Maturation of the digestive system is a critically important period, whereas a transfer from hemotrophic to lactotrophic feeding type occurs. Despite significant achievements in the study of food intolerance mechanisms in children and adults, the reasons of impaired intestinal absorption and food allergy formation are unknown so far.

The most common type of food intolerance in children is lactose intolerance (hypolactasia, lactase deficiency). Profound interest of pediatricians to the problem of LD is due to the fact that the main food for infants is represented by milk and dairy products. Up to 70 % of LD in children of this age is acquired (secondary), which is conditioned by a decrease in lactase activity associated with enterocyte disorder [7, 9]. Large-scale implementation of molecular genetic tests in clinical practice led to overdiagnosis of lactase deficiency in infants. Interpretation of genetic test results in commercial laboratories induced origination of unreasonable recommendations related to the stopping of breastfeeding and/or long-term feeding with lactose-free formulae. Genetic tests, in most scientists' opinion, are to diagnose enzyme deficiency in adult patients. As for children, genetic methods can be used as an explorative factor of a comprehensive study, given that lactase activity decreases with age, which is considered to be a genetically programmed autosomal recessive process. Adult type of lactase deficiency occurs more often after 3–5 years of life and is marked by increasing gastrointestinal symptoms with age. Secondary LD is characterized by decreased lactase activity due to enterocyte disorder, which occurs in infectious, allergic (including cow's milk protein allergy) or other inflammatory process in the intestinal tract, or atrophic changes of intestine mucosa. A quite controversial subject of studies is represented, on the one hand, by prebiotic capacity of lactose which prevents the development of intestinal inflammatory diseases, and, on the other hand, by galactose-induced senile cataract in people with lactase persistence or lactose intolerance in atherosclerosis, ovarian cancer, malaria [9, 10].

Parents' and children's complaints of an allergic reaction after cow's milk are much more common than a proven allergy to cow's milk protein (ranging 1 % to 17.5 % in children under 5 years; 1 % to 13.5 % in children of 5–16 years and 1 % to 4 % in adults) [2, 11]. Every third child with atopic dermatitis (AD) has an allergy to cow's milk protein which is confirmed by an elimination diet and a challenge test [2, 11, 12]. The role of non-IgE-mediated mechanisms in the formation of gastrointestinal manifestations of FA currently requires further study. In recent years, the effect of gastrointestinal microbiocenosis on the

immune system development and food tolerance formation has been intensively studied. Various disorders in the composition of intestinal microflora are common in children with different manifestations of allergic diseases [8, 12, 13]. Also, some differences were observed between metabolic activity of intestinal microflora in children with and without atopy [13, 14, 18]. However, no algorithms for intestinal microbiota correction were developed so far for children with the symptoms of food intolerance and food allergy with regard to modern capabilities of dietary treatment.

## THE AIM

The aim of our study was to develop an algorithm of monitoring for infants with disorders of the gastrointestinal tract and to study the efficacy of probiotic and enzyme replacement therapy.

## MATERIALS AND METHODS

47 children aged 1 to 3 years with gastrointestinal and atopic dermatitis symptoms were examined. Observational period lasted for 6 months and included inpatient treatment course (an average of 10–14 days) and ambulatory monitoring with 4 visits to the Clinical Center. Before inclusion of patients into this research project, written informed consent was obtained from the parents. Patient selection to the groups under examination was carried out according to the criteria that formed the basis of the study design. During 3–4 weeks before hospitalization, children had gastrointestinal disorders and body rash; none of them demonstrated any effect after following outpatient recommendations on dietary correction.

Methods of examination: detailed analysis of life history and disease history; clinical index assessment for main symptoms; assessment of atopic dermatitis severity by means of SCORAD index; clinical blood analysis and urinalysis; biochemical blood analysis; eosinophil cationic protein test; bacteriological and coprological examination to determine pH and fecal excretion of carbohydrates; genetic test for lactose intolerance (risk assessment for different genotypes); allergic examination; determination of total and specific IgE in serum; abdominal cavity ultrasound. Clinical index was calculated by means of a 4-point score (0, 1, 2, 3 points) for the following eight symptoms: fluid excrements/constipations, bloating, colics, regurgitation, agitation after food, troubled sleep, poor appetite, poor weight gain.

Sensitization to cow's milk proteins was assessed by ImmunoCAP (kU/l). Sensibilization markers: cow's milk (f2), casein (f78). For the obtained results of genetic testing, the data on possible genotype variants were interpreted as follows: C/C genotype was associated with congenital LD of adult type; a child was homozygous for the allele that determined the lack of lactase persistence (a recessive trait); C/T genotype indicated a variable level of lactase deficiency due to genetic polymorphism; these individuals most often develop secondary LD; T/T genotype was indicative of little chance of this disease development (a dominant trait). Clinical diagnosis verification was carried out using the existing regulatory documents.

At the inpatient department, the children were prescribed elimination dietary treatment; if indicated – antihistamines, enzymatic agents, enterosorbents and medications for adjusting intestinal motility, topical preparations for skin application in dependence on the morphological characteristics of rash. As for infants who were breastfed, elimination diet was prescribed to their mothers, excluding obligate allergens and cow's milk. Formula-fed infants with intolerance to cow's milk were prescribed extensively hydrolyzed formula; children who were having general diet were fully or partially deprived of milk. In order to monitor the intensity of gastrointestinal and skin clinical manifestations we recommended keeping a diet diary.

In addition to the background therapy, children received Lacidokap probiotic containing live lyophilized lactic acid bacteria *Lactobacillus rhamnosus* R0011 and *Lactobacillus acidophilus* R0052, and Mamalak lactase enzyme (in drops and capsules) calculated as 750 U of lactase per 100 ml of milk [9, 16]. Medications were administered according to the product label.

Processing of numerical data was carried out by means of mathematical methods generally accepted in medical statistics. The mean values (M) and errors of the mean (m) of the studied parameters were calculated. Statistical significance was determined by Student's ttest.

## RESULTS

Having analyzed the age peculiarities, it was found that first-year infants prevailed (68 %); infants of 1 to 2 years made up 17 %; of 2 years and over – 15 % with a tendency to male prevalence regardless of age. By analyzing disease history and clinical data it was established that the onset of atopic dermatitis occurred under 6 months of age in almost half of the studied children (46.8 %). It should also be noted that gastrointestinal disorders manifested first in the majority of these children. A detailed evaluation of medical history in children after 1 year of age revealed clear indications of allergic reactions related to food; the onset in most cases coincided with the introduction of feeding formulae into diet and was primarily characterized by occurrence of gastrointestinal disorders. In 34 % of cases the onset of allergy started with skin symptoms. A detailed evaluation of medical history revealed that in a third of cases, breastfeeding mothers had a plenty of milk-containing products.

Analysis of additional examination revealed the causes of gastrointestinal disorders, and the following diagnoses were made: 15 children (32 %) had secondary lactase deficiency, 9 children (19 %) had sensitization to cow's milk protein and caseins. Quantitative determination of sensitization level allowed to identify severity of cow's milk allergy and recommend a dietary correction.

Molecular-genetic analysis of C>T polymorphism at position 13910 of lactase gene (LCT) demonstrated that C/C-13910 genotype was observed in 44.7 % of children, C/T-13910 heterozygous genotype was found in 36.2 %,

and 19.1% of children had T/T-13910 genotype; these were interpreted in conjunction with other clinical criteria for verification of secondary lactase deficiency diagnosis.

Gastrointestinal disorders are quite typical clinical manifestations of atopic dermatitis and food intolerance, and can be regarded as a local response to an orally taken allergen. Clinical symptoms in the studied children were represented by frequent watery, frothy stool, with a sour smell (72.3 %); bloating, intestinal colics and flatulence were recorded in more than 90 % of patients. More than half of children had frequent regurgitation. Syndromes with constipation and vomiting, by contrast, were rarely observed and diagnosed only in 14 % of patients.

Coprological examination demonstrated maldigestion signs in all patients, in particular: mixed steatorrhea – 46.8 % of children, amylopoorrhea – 89.36 %, creatorrhoia – 31.91 %, digested fiber in the faeces – 55.3 %, iodophilic flora – 72.34 % of children; fecal pH –  $5.27 \pm 0.31$ . When studying fecal excretion of carbohydrates, we observed age-dependent trend in the examined children: increased excretion of lactose in early infants was observed in 75 % versus 33.3 % of cases in children older than 1 year, including all patients with sensibilization to cow's milk protein, which probably reflects the severity of enterocyte damage.

Abdominal cavity ultrasound showed that the majority of patients (80.9 %) had their pancreas changed in size and/or structure, in particular: enlargement was found in 17 children; increased echogenicity and/or pancreatic parenchyma inhomogeneity with hyperechoic inclusions – in 9 children; 29 children (61.7 %) presented with the signs of the biliary dysfunction. Diagnosed disorders lead to cavitory digestion impairment, and accumulation of incompletely broken macromolecules in the intestinal lumen promotes sensitization.

Age-dependent analysis of intestinal microbiota in the studied children demonstrated that 1-year-old patients more often had II, III, and IV degree dysbiosis than the children after one year (86.8 % vs. 33.3 %, ( $p < 0.05$ ), most common were *S.aureus* – more than  $10^5$  ufc/g and *Candida* – more than  $10^4$  ufc/g. Typical symptoms of intestinal dysbiosis were: reduction in the content of bifidobacterium flora (68 %), lactobacilli (57.5 %), *Escherichia coli* (74.5 %); the presence of *Staphylococcus aureus* (34 %) and opportunistic bacteria (*Klebsiella* (21.3 %), *Proteus* (12.8 %), *Citrobacter* (19.2 %), yeast-like fungi (29.8 %).

Assessment of children over time during their treatment showed that combined therapy using lactase preparation and probiotics contributed to relief of clinical symptoms, in particular to a rapid decrease of abnormal signs (fluid excrements, colics, skin rash). All patients had their fecal pH increased ( $> 5.5$ ), whereas the majority of children demonstrated improvement yet on days 2–3 (i.e., decrease in pain syndrome, flatulency, and stool frequency; restoration of normal stool consistency). Thus, intestinal colics on day 7 remained only in a third of children; 35 % of patients still suffered from abdominal pain and 40 % of patients kept reporting unstable stool (Figure 1).

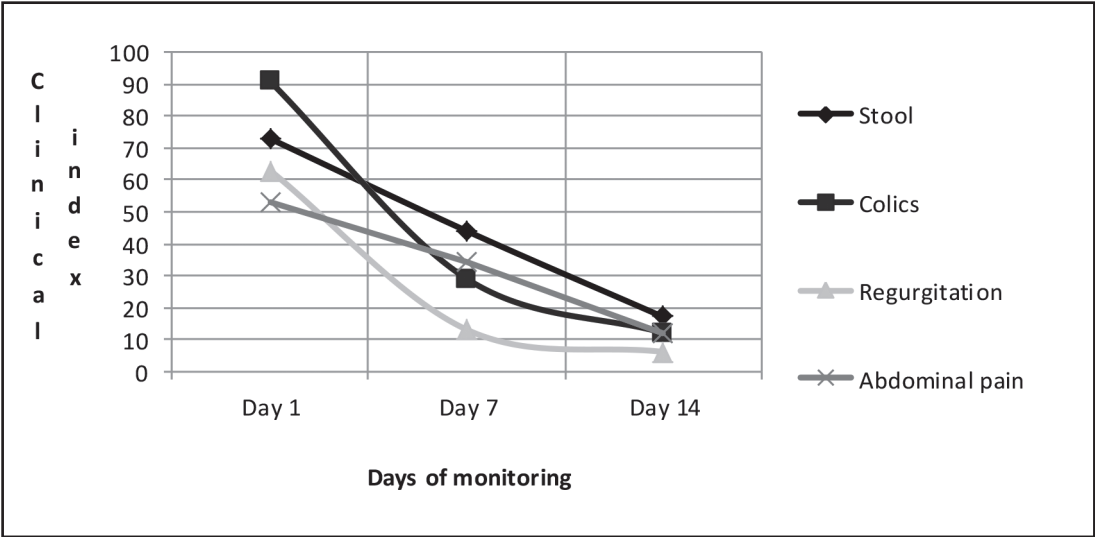


Fig. 1. Clinical Index Profile for Gastrointestinal Manifestations

Table I. Eosinophil Cationic Protein Profile in the Course of Treatment

	Children with FGID	Children with FGID + LD	Children with FGID + Cow's Milk Protein Allergy
Pre-Treatment	48.2 (39.4–56.1)	44.6 (38.8–59.2)	51.6 (38.2–63.4)
Post-Treatment	24.4 (19.6–26.4) *	22.8 (18.9–24.5) *	29.7 (24.2–32.3) *

\* –  $p < 0.05$  in pre-treatment vs. post-treatment.

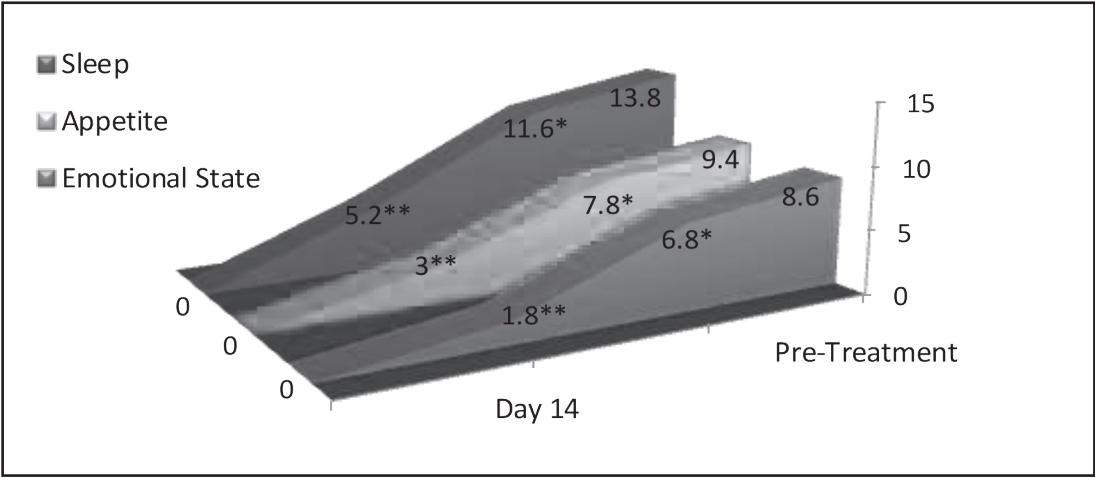


Fig. 2. Subjective symptoms progression in the course of treatment

The disorders revealed in a stool test resolved by day 14 of treatment. After the treatment, only 8 (17 %) patients had the stool frequency and consistency that required additional probiotics course. In the children after one year, we observed a tendency to normalization of bifidobacteria and *E. coli* content, but the number of children with high level of *S.aureus* increased (42.6 %). One should not rule out that in the setting of microflora improvement, high levels of *Staphylococcus aureus* are one of the factors contributing to the chronic course of atopic dermatitis.

Severity of atopic dermatitis symptoms was assessed by SCORAD index during the study. Mild symptoms

were observed in 5 (31.9 %) patients, moderate – in 21 (44.7 %), and severe – in 11 (23.4 %) children. When monitoring the score dynamics during the treatment, we established that regression of skin manifestations clearly depended on the isolation of FGID symptoms or presence of comorbidity. The mean SCORAD score did not significantly differ among children at the baseline, but on assessment days 7 and 14 the patients with intolerance to cow's milk protein presented with significantly higher levels, which is primarily due to a more severe course of disease induced by food intolerance, especially IgE-dependent forms.



In order to assess the severity of allergic reactions, eosinophilic cationic protein (ECP) was measured (Table 1).

These data suggest that the level of ECP (one of the most toxic proteins in eosinophilic granules) significantly decreases in the course of treatment in all children and clearly correlates with the activity of allergic inflammation ( $p < 0.05$ ), which is primarily characterized by eosinophil infiltration of tissues. Cytokine cascade of allergic reaction markers, in particular ECP, remains in a dynamic state, and its concentrations and effects on the immune response change in dependence on the disease phase (exacerbation or remission).

The study demonstrated good tolerability of substitution treatment and probiotic therapy in the examined patients. All the children presented with the improvement of appetite, sleep, and emotional state after the treatment (Figure 2).

## DISCUSSION

In the course of evaluation of medical history data, we analyzed the factors of atopy realization and found out that allergy to cow's milk, eggs, cereals often has its onset during the first year of life; intolerance to fish, some vegetables, fruits, legumes and nuts occurs by 2–3 years of age; and after three years of age, sensitization to aeroallergens (pollen, domestic allergens) usually develops, with cross-reactions occurring between them. The obtained results regarding age peculiarities of food intolerance formation in children clearly correlate with the data from other researchers [11]. At present, it is clearly stated that food sensitization often acts as a trigger and can develop from the first days or months of life. Further, age-related evolution is observed: 24 % of children who were timely and adequately cured and given prevention measures end up with a clinical recovery; in 46 % of children there is a transformation of food allergy clinical manifestations with target organ change-over ("atopic march") and the formation of hypersensitivity to other types of allergens. Gastrointestinal manifestations, which play an important role in realization of allergy clinical symptoms, often manifest first, before the occurrence of skin rash, and imitate other diseases. In fact, a specific food product which causes gastrointestinal symptoms is detected in 67 % of children with allergic diseases [12].

To assess the dynamics of clinical manifestations and overall severity of atopic dermatitis, we used SCORAD scale. Children with allergy to cow's milk had a bit slower symptom resolution, which was caused by the severity of disease realized as a generally IgE-mediated allergic manifestation of atopic predisposition. In the patients with IgE-independent allergy the latter is represented mainly by gastrointestinal disorders (guidelines DRACMA, WAO, 2010). Unlike asthma and rhinitis, there are no reliable epidemiological studies on the prevalence of food allergy. Epidemiological data are considered reliable, if the diagnosis of allergy to cow's milk was confirmed by provocative tests [1]. B-lactoglobulin was earlier considered to be one of the most important cow's milk

allergens, because it is absent in breast milk. But the recent studies proved the important role of other proteins, including casein (Bos d 8), in the etiology of allergic diseases. Most often patients are sensitized to alpha (100 %) and kappa (91.7 %) caseins.

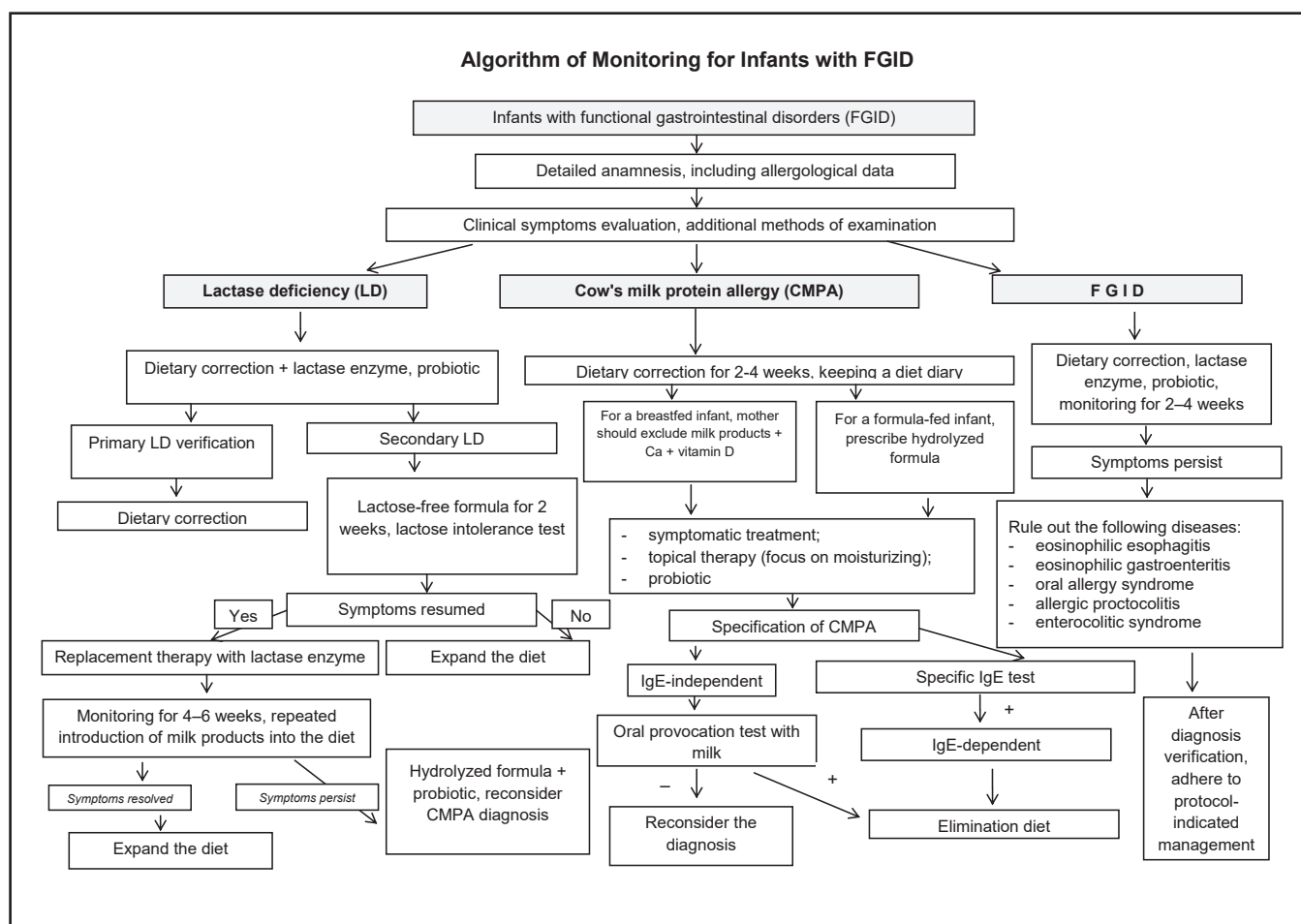
In pediatric practice, the information regarding cross-reactivity of milk from different mammals is very important. The greatest homology is observed among the proteins of cow's, sheep's and goat's milk (Bovidae family of ruminant mammals). It should also be remembered that milk preserves its allergenic activity after heating and boiling, which was clinically proved, since milk boiling for 10 minutes reduces reaction in the patients who respond only to bovine serum albumin and beta-lactoglobulin, but the reaction to caseins remains unchanged [1].

There are objective markers of allergic inflammation, the level of which determines the degree of affection of any system. These markers include eosinophilia, increased levels of eosinophilic cationic protein, tryptase, leukotrienes and other mediators of inflammation. Eosinophilic cationic protein is an objective marker of eosinophil activation. It constitutes more than 70 % of all proteins which produce eosinophils, stimulates mucus secretion, inhibits T-lymphocyte proliferation, is cytotoxic and affects blood clotting. Comparing this parameter over time in the setting of treatment, we have established a positive trend to its decrease, which indicated the effectiveness and reasonability of the proposed therapeutic scheme.

Currently, there are several phenotypes of lactose metabolism: lactase persistence, characterized by preserving of high activity of lactase enzyme in adulthood; hypolactasia, or LD, which may be caused by physiological age-related decrease in lactase activity or lactase deficiency due to different pathological processes in the digestive tract; malabsorption of lactose, which is based on the ineffectiveness of absorption; lactose maldigestion caused by impaired lactose fermentation; lactose intolerance [15, 16, 17].

Analysis of the peculiarities of intestinal microflora composition in children with gastrointestinal disorders showed that bifidobacteria lack was observed equally often regardless of clinical manifestations, and defects of aerobic component of microflora depended on the severity of allergic process and sensitization features. Thus, gastrointestinal manifestations in children with allergy to cow's milk protein was accompanied by a more significant increase in content of microflora aerobic component, the associations of potentially pathogenic microflora (PPM), *S. aureus* of more than 105 ufc/g; severity of skin manifestations of allergy was combined with more frequent dominance of coccal microflora ( $p < 0.01$ ), detection of PPM with aggressive potential (haemolyzing forms of *E. coli*, haemolyzing enterococcus), *S. aureus*, *Candida* fungi, PPM associations ( $p < 0.05$ ). Scientific works accentuate the pathogenic role of microflora disorders in the formation of allergic diseases. Forno (2008) in his study showed that reduced variety of intestinal microflora for up to one month served as a risk factor for atopy for one year (Shannon Index). Thus, oral use of





**Fig. 3.** Algorithm of Monitoring for Infants with FGID

combination probiotics reduces symptoms of dermatitis, with a decrease of serum eosinophilic cationic protein level. Results of clinical studies indicate that probiotics promote regression of inflammatory reaction symptoms in allergic diseases outside the gastrointestinal environment. Thus, a combination of enzyme-replacement therapy and probiotic bacteria for allergic disease treatment has demonstrated promising results at present, though it requires further studies and generalization.

Great importance in the formation of tolerance belongs to anatomical and functional capacity of epithelial barrier of intestinal mucosa. This is directly related to proper immune system functioning associated with gastrointestinal mucous membranes (GALT – gut-associated lymphoid tissue), which are responsible for good innate and adaptive immune responses. Examination of clinical manifestations of food allergy in children with atopic dermatitis revealed that skin is also an immune organ, where the immune response is initiated in the skin-associated lymphoid tissues (SALT). Dendritic skin cells recognize and capture antigens; then the cascade of immune responses sets in motion, which implements the immune response manifested through clinical symptoms of AD.

It should also be remembered that 50–90 % of clinical manifestations of hypersensitivity to food allergens are due

to IgE-independent mechanisms of development rather than immune mechanisms, as was a common misconception among many doctors. Therefore, evaluation of physical data should be combined with anamnestic and laboratory data and, ideally, correlate with oral provocation test, which remains the gold standard in food allergy diagnosis [17, 19].

## CONCLUSION

Balanced approach to diagnosis is a key factor for proper selection of further management in children with FGID, because monitoring and prognosis in transient lactase deficiency, intolerance to cow's milk protein, anaphylaxis, eosinophilic esophagitis, or atopic dermatitis are radically different. By organizing the data, we can offer a practical algorithm that helps not only to verify the diagnosis, but also to observe diligently this category of children and refer them to a further level of medical care, if necessary (Figure. 3.).

Initiative research work of State Higher Education Institution of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy”: “Optimization of diagnosis, treatment, and detection of predictors for comorbid disease formation in children with gastrointestinal disorders and allergic diseases” (State Register #0111.U005141).

## REFERENCES

1. T. R. Umanets, O. H. Shadrin, V. A. Klymenko, [i dr.]: Osnovni polozhennya nastanov z vedennya khvorykh z alerhiyeyu do koroviyachoho moloka. Chastyna 1. Epidemiolohiya ta alerheny koroviyachoho moloka. *Sovremennaya Pediatriya*. 2015. №1(65). 16–22.
2. T. V. Kazyukova Allergiya k belkam korovjeho moloka: strategiya vybora lechebnogo pitaniya (obzor literatury). *Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya*. 2013. № 3. 31–34.
3. P. V. Shumilov, M. I. Dubrovskaya, O. V. Yudina [et al.]: Eozinofilnyie vospalitelnyie zabolevaniya zheludочно-kishechnogo trakta i pishchevaya allergiya u detey. *Prakticheskaya meditsina*. 2010. № 3. 16–25.
4. P. C. Pereira Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition* 2014; 30(6):619–627. doi: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
5. O. G. Shadrin, T. L. Marushko, V. P. Misnik, V. M. Fisun, K. R. Marushko.: Problemnye voprosy techeniya i terapii laktaznoy nedostatochnosti u detey rannego vozrasta. *Sovremennaya pediatriya*. 2011. №6(40). 167–162.
6. A. Fasano.: Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol. Rev.* 2011. № 91. 151–175.
7. V. A. Revyakina.: Pishchevaya allergiya, gastrointestinalnyie proyavleniya. *Lechashchiy vrach*. 2013. № 4. 13–17.
8. A. P. Volosovets, S. P. Krivopustov, N. T. Makukha [et al.]: Teoreticheskoye obosnovaniye preventivnoy roli kishechnoy mikrobioty v geneze allergicheskikh zabolevaniy u detey. *Dityachyi likar*. 2013. № 4 (25). 5–8.
9. A. Ye. Abaturov, A. A. Nikulina, L. L. Petrenko.: Laktaznaya nedostatochnost' u detey. *Mezhdunarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*. 2015. № 2 Vol. 7. 51–63.
10. B. Terjung, F. Lammert.: Lactose intolerance: new aspects of an old problem. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007. Vol. 132, N 6. P. 271–275.
11. O. H. Shadrin, S. L. Nyankovskyi, D. O. Dobryanskyi [et al.]: Osoblyvosti diahnozyky ta pidkhody do likuvalno-profilaktychnoho kharchuvannya ditey rannioho viku z alerhiyeyu do bilka koroviyachoho moloka: metod. rekomend. K.: LYUDY V BILOMU, 2014. 28.
12. O. M. Okhotnikova, Yu. I. Hladush., L. V. Bondarenko, [et al.]: Hastrointestynalna forma kharchovoyi alerhiyi u ditey – aktualna problema suchasnosti. «Zdorovje rebenka» 1 (60) 2015. 34.
13. T. J. Franxman [et al.]: Food Allergy Exposures among Hospitalised Pediatric Patients. *Ann. Allergy, Asthma Immunology*. 2013. Vol. 110, Issue 1. 56–57.
14. A. Ye. Abaturov, T. A. Kryuchko, Ye. A. Agafonova, Ye. L. Krivusha, I. N. Nesina Probiotiki i vrachebnaya praktika – Kyjiv. 2016. 148.
15. G. Iacono, R. Merolla, D. D'Amico, [et al.]: Gastrointestinal symptoms in infancy: a population based prospective study. *Dig. Liver Dis.* 2005. Vol. 37, № 6. 432–438.
16. O. H. Shadrin, T. L. Marushko, V. P. Misnyk, [et al.]: Problemni pytannya perebihu ta terapiji laktaznoyi nedostatnosti u ditey rannioho viku. *Sovr. pedyatryya*. 2011. № 6. 157–161.
17. A. J. Boyce, A. Assa`ad, A. W. Burks, [et al.]: Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States. Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Dec. 126(6). 1105–1118. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.008
18. S. L. Nyankovskyi.: Rol' i mistse probiotykyv u profilaktytsi i likuvanni alerhiyi u ditey. *Zdorovja Ukrainy*. 2013. № 4. 3–4.
19. A. Burks, M. Tang, S. Sicherer [et al.]: ICON: Food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 129. 906–920.

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Inna M. Nesina

Department of Pediatrics №2

State Higher Education Institution of Ukraine

"Ukrainian Medical Stomatological Academy"

34 Shevchenko str., 36000 Poltava, Ukraine

tel.: +38(050)6004708

e-mail.: nesinainna@gmail.com

Nadestano: 10.01.2017

Zaakceptovano: 20.04.2017

# ASSESSMENT OF REHABILITATION POTENTIAL IN PATIENTS WITH VASCULAR DYSFUNCTION CAUSED BY UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

## OCENA POTENCJAŁU REHABILITACYJNEGO U CHORYCH Z DYSFUNKCJĄ NACZYNIOWĄ SPOWODOWANĄ NIEZRÓŻNICOWANĄ DYSPLAZJĄ TKANKI ŁĄCZNEJ

Olena V. Soloyeyko<sup>1</sup>, Iryna P. Osypenko<sup>1</sup>, Tetyana V. Galych<sup>2</sup>, Mariya O. Chernykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> VINNYTSIA NATIONAL M.I. PIROGOV MEMORIAL MEDICAL UNIVERSITY, VINNYTSIA, UKRAINE

<sup>2</sup> PUBLIC HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT "THE ACADEMY OF CONTINUING EDUCATION", VINNYTSIA, UKRAINE

### ABSTRACT

**Introduction:** Degradation of collagen, inherent to undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) syndrome, also influences the changes in the structure of vascular walls. This contributes to the development of configured vascular anomalies, which are an independent predictor of vascular accident risk. Such diversity of UCTD manifestations requires development of prognostic criteria for rehabilitation potential, correction of which may contribute to recovery process in case of development of vascular catastrophe.

**Study aim** is to evaluate the rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction and underlying UCTD.

**Materials and methods:** The study involved 150 male patients with confirmed diagnosis of UCTD (average age -  $26.4 \pm 0.6$  years). All patients had a complex clinical and instrumental examination. Phenotypic and UCTD visceral stigmas, UCTD biochemical markers were analyzed, followed by statistical processing of the results by method of variational statistics.

**Results:** We revealed the high degree of direct correlation between the presence of vascular dysfunction and myxomatous degeneration of the mitral valve ( $r = +0.76$ ,  $p < 0.05$ ); medium-level direct correlation between the presence of vascular dysfunction and serum aldosterone level ( $r = +0.55$ ,  $p < 0.05$ ), atrial fibrillation ( $r = +0.49$ ,  $p < 0.05$ ), paroxysmal supraventricular tachycardia ( $r = +0.43$ ,  $p < 0.05$ ). Inverse medium-level correlation links were observed between the presence of vascular dysfunction and serum magnesium levels ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.05$ ), blood serum cortisol levels ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.05$ ), and the amino acid glycine ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ). Indicators of high and medium degree of correlation can be attributed to the prognostic criteria.

**Conclusion:** The prognostic criteria of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction and underlying UCTD are myxomatous degeneration of the mitral valve, cardiac arrhythmia as atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia, magnesium level, aldosterone, serum cortisol, and amino acid glycine.

**KEY WORDS:** undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), vascular dysfunction, the rehabilitation potential.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 282-285

### INTRODUCTION

The special feature of the XXI century is abrupt growth of incidence of diseases that today form a cohort of so-called non-infectious epidemics. The basis of this process is both genetic and social factors, and better quality of diagnostics. In particular, the use of modern diagnostic techniques allows detecting a thin line between such conditions as "health" and "disease". Undifferentiated forms of connective tissue dysplasia belong to the "third order" conditions, that is a premorbid background, which contributes to growing likelihood of diseases associated with it, causing a diversion of the disease courses and prognoses, to some extent.

Syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is extremely common pathology among young people (80%) [1]. Cardiovascular disorders rank first among the UCTD manifestations, that significantly influence prognosis and quality of life. Among visceral cardiac UCTD markers, catching

attention of many researchers, there are small heart anomalies, namely: mitral and tricuspid valves prolapse, small aneurysm of interatrial membrane, abnormally placed chords, etc. Mitral valve prolapse is considered a risk factor for sudden death of both arrhythmic nature, and brain genesis, particularly a result of stroke (41.8% of cases) [2]. However, collagen degradation that is inherent to UCTD syndrome influences also the changes in the structure of the same vascular wall. The above changes contribute to the development of configuration anomalies. Vascular syndrome in young patients with UCTD may manifest idiopathic expansion, artery aneurysms of elastic type and other changes resulting from elastic frame pathology. Thus, according to A.A. Semenkin et al, the morphological study of the arteries in people with UCTD revealed changes in the elastic structures and the main substance of connective tissue in the middle and outer membranes of the arteries of both elastic and muscular types [3], which were independent predictors of vascular catastrophe risk.

**Table I.** The incidence of arrhythmias and heart conduction failures in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (%) (n=150).

Patients withUCTD (n=150)		
	The absolute number	%
Sinus tachycardia	24	16.00
Sinus bradycardia	11	7.33
Sinus arrhythmia	10	6.67
Pacemaker migration	7	4.67
Supraventricular beats	22	14.67
Ventricular beats	23	15.33
Paroxysmal supraventricular tachycardia	23	15.33
Atrial fibrillation	14	9.33
CLC syndrome	9	6.00
WPW syndrome	11	7.33
Junctional rhythm	8	5.33

According to the literature, authors note the presence of extracranial vessels tortuosity and connection of this pathology with the development of acute and transient cerebrovascular catastrophes among vascular abnormalities in UCTD patients [4]. There are also reports that people with UCTD manifestations are often diagnosed C- and S-like tortuosity of common carotid arteries, hypoplasia and abnormal entry of vertebral arteries to cervical vertebral channel[5]. Such a diversity of UCTD manifestations requires identification of prognostic criteria for rehabilitation potential, the correction of which may contribute to the recovery process after vascular catastrophes. This approach is one of the urgent and effective rehabilitation principles - adequate stimulation of reserve potential of human organism.

## THE AIM

In this regard, the aim of our study was to evaluate the rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction with underlying undifferentiated connective tissue dysplasia.

## MATERIAL AND METHODS

We examined 150 male patients with confirmed diagnosis of UCTD aged 16 to 35 years (average age  $26.4 \pm 0.6$  years). The UCTD syndrome was diagnosed using specially designed original questionnaire based on a M. J. Glesby phenotypic card, modified by A. I. Martynov et al (2000). The questionnaire covered 76 UCTD stigmas. The UCTD in patients was considered diagnosed if 6 or more stigmas discovered. All patients had a complex clinical and instrumental examination (general clinical, biochemical, ECG, Holter ECG, electroencephalographic, Doppler echocardiography, vascular duplex scanning, ultrasound scan of abdominal organs, and a neurologist consulting). We performed 12- standard lead ECG using Heart Screen 112 D electrocardio-

graph (Hungary). For 24-hour Holter monitoring, the Cardio Tens monitoring complex (Hungary) was used. Structural and hemodynamic characteristics of heart muscle were assessed using echo and Doppler cardiography in standard positions with the General Electric Vivid 7 Dimension ultrasound system (USA). We performed electroencephalographic study using the DXNT Professional unit (Ukraine) along with assessment of the base rate frequency, the average inter-peak interval, and the number of seizures. Duplex scanning of vessels was carried out using SonoAce 6000 C unit in B-mode, pulsed and color Doppler-graphic modes. We assessed the diameter of general, internal and external carotid, vertebral artery and internal jugular veins, and defined the incidence and nature of pathological tortuosity of carotid arteries.

Phenotypic and visceral UCTD markers were assessed using the questionnaire.

We measured the blood serum magnesium level by calorimetric method using Sobas 6000 analyzer (with 501 module) and Roche Diagnostics test kits (Switzerland). Reference values were 0.7 - 1.05 mmol/L. Cortisol level was assessed by immunochemical method with electrochemiluminescent detection (ECLIA) using Sobas 6000 analyzer (with 601 module), and Roche Diagnostics test system (Switzerland). Reference values were 6.2 - 19.4 mg/dL. We used ELISA and DRG test system (USA) for measuring aldosterone level. Reference values of serum aldosterone in the supine position were 10.0 – 160.0 pg/ml. Amino acid composition of the blood serum was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) using the UltiMate 3000 unit. We also measured molar concentrations of 37 amino acids. The area of amino acid chromatographic peaks was measured by integrating method. Appropriate calibration characteristic was applied to measuring molar concentration of amino acids in a sample.

We used the methods of variation statistics for statistical analysis of the results of the study. We evaluated the distribution of all variation lines using Shapiro-Wilk normality test and average errors of arithmetic mean for each studied characteristic. Since in most cases, the distribution of studied characteristics was normal, the accuracy of difference between the values of independent quantitative values was determined using Student's t-test. The threshold of error probability for statistically significant difference was set at level of 0.05. To determine the correlation coefficient, we calculated Pearson's correlation coefficient (r). StatSoft "Statistica" v.6.0 software package was used for calculation.

## RESULTS AND DISCUSSION

The instrumental examination and questionnaire survey of patients discovered  $5.8 \pm 0.2$  visceral anomalies,  $7.4 \pm 0.2$  phenotypic markers, thus confirming the UCTD syndrome. The qualitative composition of UCTD visceral markers was presented as cardiac stigmas - myxomatous degeneration of heart valves (26.25%) and abnormally placed chords (24.2%), and stigmas of the gastrointestinal tract (bends, bands, changes in gall bladder shape - 53.1%) and urinary system (nephroptosis - 33.3%).

According to Holter monitoring, arrhythmias and abnormal heart conduction were observed in 51 patients with UCTD (42.5%) (Table I).



Patients with UCTD demonstrated low level of blood serum magnesium: the average blood serum magnesium was  $0.64 \pm 0.01$  mmol/l. Our data matched the results by other authors [7,8], which proved the role of deficiency of magnesium ions in pathogenesis of UCTD syndrome.

Increased serum aldosterone was observed in 44.7% of patients with UCTD. The average level of aldosterone was  $165.1 \pm 0.4$  pg/ml, mean serum cortisol –  $13.9 \pm 0.6$  mg/dl, however, 20% of patients presented low levels of cortisol –  $4.8 \pm 1.5$  mg/dl.

All patients with UCTD were found abnormally low molar concentration of the following free amino acids: threonine, phenylalanine, lysine, glycine, arginine, glutamine, serine, alanine, and asparagine in blood serum (Table II). Patients with UCTD presented especially low serum glycine level ( $147.1 \pm 3.8$  mmol/l).

The results of our study in 30 patients (20.0%) with UCTD revealed a complex of symptoms, caused mainly by vascular dysfunction: headache - 62 persons (41.3%), lipothumia conditions - in 38 patients (25.3%), migraine - 24 persons (16.0), seizures, palpitations, accompanied by a sense of anxiety and stress - in 22 persons (14.7%), syncope - in 18 patients (12.0%), dizziness - in 12 patients (8%), changing color of extremities skin - in 10 patients (6.7%), and others (Table. III).

The neurological status of UCTD study subjects revealed axial reflexes, anisoreflexia, dissociation between reflexes in upper and lower extremities, and light coordination disturbances.

The echoencephalography presented diffuse changes in stem level (53.3% of patients), abnormal activity in form of “peaks” and sharp waves (20%), and primary epiactivity (22.7%). These changes were associated with changes in vascular configuration, the most common of which were S-shaped and loop-like tortuosity of the internal carotid artery. Our results correlate with the study by Pizova N.V. et al, that revealed angiodyplasia of brachiocephalic arteries in 62% of patients, which included various types of pathological tortuosity of internal carotid, common carotid and vertebral artery, and hypoplasia and abnormal entry of vertebral arteries to cervical vertebral channel, discovered during examination of blood vessels in patients with UCTD. [9]

High degree of direct correlation was found between the presence of vascular dysfunction and myxomatous degeneration of the mitral valve ( $r = + 0.76$ ,  $p < 0.05$ ). Direct correlation of medium level was found between the presence of vascular dysfunction and serum aldosterone levels ( $r = + 0.55$ ,  $p < 0.05$ ), atrial fibrillation ( $r = + 0.49$ ,  $p < 0.05$ ), and paroxysmal supraventricular tachycardia ( $r = + 0.43$ ,  $p < 0.05$ ). We observed inverse correlation of medium strength between the presence of vascular dysfunction and serum magnesium level ( $r = -0.55$ ,  $p < 0.05$ ), serum cortisol level ( $r = -0.42$ ,  $p < 0.05$ ), and amino acid glycine ( $r = -0.62$ ,  $p < 0.05$ ), thus confirming the pathogenic role of these substances in the occurrence of UCTD syndrome.

Today UCTD diagnostic database rests upon comprehensive qualitative analysis of phenotypic and

visceral stigmas, while special attention should be drawn to studying the trends of changes in connective tissue at the biochemical level. In the past decade researchers developed several theories of this syndrome, including basic theory of excessive degradation of collagen connective tissue with hydroxyproline as a biochemical marker of the pathology. Important role in the degradation of collagen molecules play magnesium ions, the deficit of which leads to progressive collapse of collagen and, possibly, elastin fibers and polysaccharide hyaluronate chains. In addition, due to magnesium deficiency, the secretion of matrix metalloproteinases and the activity of lysyl oxidase and transglutaminase grows, thus leading to destabilization of tRNA and slower synthesis of connective tissue in general. [10] A number of other theories base on the synthesis of “irregular” molecule, formation of “loose” collagen molecule, not able to perform its physiological functions. The theory of “wrong” collagen synthesis today has a growing number of supporters. The formation of collagen is complex and multi-layered process; moreover, each stage of the synthesis is controlled by many factors, among which the most prominent is the adrenal cortex hormone, namely, aldosterone, which contributes to proliferation of fibroblasts and biosynthesis of glycosaminoglycans, accumulation of I and III- type collagen, and reducing the concentration of magnesium ions in blood serum [11]. Glycocorticoid hormones, in turn, also influence the enzymes that regulate metabolism of collagen and synthetic function of fibroblasts. Thus, cortisol and its analogs may inhibit the biosynthesis by collagen fibroblasts and glycosaminoglycans, and, moreover, accelerate the enzymatic catabolism of collagen.

Since secretion of cortex hormones is regulated by a principle of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) inverse relationship, long-lasting decline of serum cortisol may indicate a breach of the inverse relationship mechanism, reducing the compensatory capacity of ACTH, and launch of maladjustment processes [12]. It should be noted that patients with disadapted ratio of adrenal cortex hormones (high aldosterone and low concentration of cortisol) presented paroxysmal supraventricular tachycardia ( $p < 0.05$ ) and atrial fibrillation significantly more likely than in patients with normal ratio of these hormones (18.37 % and 2.82%, respectively).

Analysis of the structure of collagen molecules revealed its clear patterns with constant periodicity and recurrence of amino acid triad, when each third position is represented by amino acid glycine [12].

Therefore, this same glycine level may be considered the most important indicator in the biochemical diagnostics of UCTD syndrome.

One of the glycine synthesis paths is its synthesis in the liver from glyoxylate and alanine with glycine transaminase as catalyst. Glucose and serine are the main source of glycine for the central nervous system. Another glycine synthesis path is cleavage of threonine amino acid with further synthesis of glycine and acetaldehyde, catalyzed



**Table II.** Changes of serum amino acid composition in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (M+m), mmol/l, n = 150

Aminoacid (regular indicators)	Patients with UCTD, mmol/l
Histidine (78.66-112.74)	71.6 ± 2.4
Threonine (105.16-171.64)	76.7 ± 3.2*
Valine (213.39-327.81)	152.8 ± 6.3*
Methionine (17.76-34.64)	21.9 ± 0.54
Phenylalanine (49.35-80.85)	45.9 ± 1.2
Isoleucine (52.19-104.21)	44.6 ± 1.4
Leucine (99.74-186.86)	85.4 ± 3.4
Lysine (139.03-235.97)	120.2 ± 2.7*
Arginine (73.55-134.65)	40.4 ± 1.1*
Tyrosine(52.58-93.22)	48.6 ± 1.5
Glycine (183.99-299.01)	147.1 ± 3.8*
Glutamine (42.14-89.46)	28.06 ± 1.8*
Serine (84.54-140.26)	59.9 ± 3.4*
Alanine (348.68-567.52)	265.3 ± 12.5*
Proline (186.97-368.43)	227.4 ± 11.8
Asparagine (24-63)	16.8 ± 0.99*

\* - statistically-significant difference ( $p < 0.05$ )

**Table III.** Neurological characteristics of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia (M+m) (n=150).

	Patients with UCTD (n=150)	
	The absolute number	%
Headache	62	41.3
Lipotimia conditions	38	25.3
Migraine	24	16.0
Heartbeat attacks, accompanied by anxiety and stress	22	14.7
Syncope	18	12.0
Dizziness	12	8.0
Panic attacks	10	6.7
Changing color of extremities skin	10	6.7
Muscle-radicular syndrome	9	6.0
Epileptic syndrome	7	4.7

by threonine aldolase enzyme. Therefore, reducing the molar concentration of threonine, serine, and alanine cannot influence the level of glycine in blood serum. Lysine, represented in collagen molecule mostly in terminal sections, contributes to synthesis of cross-links (tertiary structure). In this regard, reducing its concentration in the blood serum causes reduction of mechanical properties of fibrils, which means distortion of collagen synthesis at the level of tertiary and quaternary structures. It is interesting that lysine is part of ACTH molecule, which regulates secretion of adrenal cortex hormones.

## CONCLUSION

The prognostic criteria of rehabilitation potential in patients with vascular dysfunction and underlying UCTD are myxomatous degeneration of the mitral valve, cardiac arrhythmia as atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia, magnesium level, aldosterone, serum cortisol, and amino acid glycine.

Early recognition of the above factors and their timely correction may prevent severe vascular lesions in patients with UCTD and reduce the risk of complications.

## REFERENCES

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб: Политекс-Норд-Вест; 2000; 115.
2. Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K.: Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004; 29 (109): 31–46.
3. Семенкин А.А.: Структурно-функциональные изменения артерий у лиц молодого возраста с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 26 (3): 65–70.
4. Jovicic M.N., Divjak I., Jovanovic A. The most frequent risk factors for ischemic stroke in young adults. *Cerebrovasc. Dis.* 2007; 23 (2): 86.
5. Osypenko I.P., Solyeyko O.V., Sarafynuk P.V.: Pathogenetic correction of arterial hypertension in patients with idiopathic mitral valve prolapse. *Вісник морфології* 2014; 20 (1): 67–70.
6. Солейко О.В., Рикало Н.А., Осипенко І.П., Солейко Л.П.: Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування : навчальний посібник для студ. вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акредитації. Вінниця: Нова Книга; 2014; 168.
7. Булдакова, Н. Г.: Дефицит калия и магния при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы его коррекции. *Русский медицинский журнал* 2008; 29 (16): 1956–1958.
8. Чепурненко, С. А.: Влияние терапии Магне В6 на клинические проявления и показатели антиоксидантной защиты в эритроцитах у юношей с первичным пролапсом митрального клапана. *Вестник Санкт-Петербургского университета* 2008; 11 (4): 25–32.
9. Шилов А.М., Свиридова А.Ю.: Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния. *Фарматека* 2010; 20 (213): 27.
10. Пизова Н.В., Дмитриев А.Н., Дружинин Д.С.: Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Журнал нефрологии и психиатрии* 2011; 6: 4–7.
11. Мутафьян О.А.: Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. СПб: СПбМАПО; 2005; 480.
12. Солейко Е.В., Осипенко І.П., Солейко Л.П.: Механизмы развития идиопатического пролапса митрального клапана: биохимические акценты. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2015; 3: 36–39.
13. Серов В.В., Шехтер А.Б.: Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина; 1981; 312.

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Olena V. Solyeyko**

Department of Internal Medicine № 2 of Vinnytsia National M.I. Pirogov Memorial Medical University, Architect Artynov street, 22/9, Vinnytsia, Ukraine  
e-mail tsar-vn@mail.ru

**Nadeslano:** 21.11.2016

**Zaakceptowano:** 11.04.2017

## RESVERATROL HAS A POSITIVE EFFECT ON PARAMETERS OF CENTRAL HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

### RESVERATROL CECHUJE SIĘ KORZYSTNYM WPŁYWEM NA PARAMETRY CENTRALNEGO UKŁADU KRAŻENIA ORAZ STOPIEŃ NIEDOKRWIENIA MIOKARDIUM U PACJENTÓW ZE STABILNĄ CHOROBA NIEDOKRWIENNĄ SERCA

**Nataliya I. Chekalina**

DEPARTMENT OF PROPAEDEUTICS OF INTERNAL MEDICINE WITH CARE FOR PATIENTS,  
GENERAL PRACTICE (FAMILY MEDICINE), HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE  
"UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiovascular diseases, and primarily coronary heart disease (CHD), are the leading cause of mortality in the developing countries, including Ukraine. Prognosis for patients with CHD depends mainly on progression of coronary atherosclerosis (ASVD). Molecular mechanisms of atherogenesis are studied in detail in order to find new targets of pharmacological intervention.

**The aim:** to study the effect of resveratrol on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease (CHD).

**Material and Methods:** The research involved 85 patients with CHD: stable angina pectoris, FC II, and 30 healthy individuals made up the control group. Patients with CHD were randomized into the research group (30 people) and the comparison group (55 people). Patients of the comparison group were prescribed the standard therapy ( $\beta$ -blockers, statins, aspirin). Resveratrol at a dose of 100 mg per os daily was added to standard treatment of the patients of the research group. The day before randomization and 2 months after the prescribing therapy to the patients, echocardiography (echo) and 24 hour Holter ECG monitoring were made.

**Results:** Diastolic dysfunction of the left ventricle (LV) in the form of violation of relaxation (type I) had been found in 100 % of patients with CHD. The 24 hour Holter ECG monitoring revealed episodes of myocardial ischemia (ST depr) (11.07 $\pm$ 2.81 episodes a day), premature atrial contractions (PACs) and premature ventricular contractions (PVCs) in patients with stable CHD. After a two-month term of therapy in all patients with CHD, left ventricular systolic function in terms of ejection fraction (EF) of LV significantly improved (by 9.7 % in the research group and by 3.2 % in the comparison group). LV diastolic function improved in both groups in terms of the ratio of the phases of the transmitral flow E/A, dominating in the research group ( $p=0.004$ ). DT value dropped significantly influenced by resveratrol (by 13 %), in the comparison group it didn't change. In both groups IVRT significance decreased ( $p<0.05$ ). According to the 24 hour Holter ECG monitoring, in patients, additionally taking resveratrol, ST depr decreased by 45.9 %, that prevailed the result of the comparison group by 25.2 %. Under the influence of resveratrol, unlike in the comparison group, the number of PACs and PVCs was significantly reduced.

**Conclusions:** The data have shown cardioprotective properties of resveratrol and its applicability in the treatment of patients with CHD.

**KEY WORDS:** coronary heart disease, resveratrol, central hemodynamics, myocardial ischemia.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 286-291

#### INTRODUCTION

Cardiovascular diseases, and primarily coronary heart disease (CHD), are the leading cause of mortality in the developing countries, including Ukraine [1].

Prognosis for patients with CHD depends mainly on progression of coronary atherosclerosis (ASVD). Molecular mechanisms of atherogenesis are studied in detail in order to find new targets of pharmacological intervention.

At present a research direction is focused on derivatives of natural substances. Some of these compounds are polyphenols (resveratrol, quercetin, curcumin, etc.) [2]. However, despite experimental and clinical studies the consensus, regarding their widespread use in the treatment of cardiovascular diseases, has not been reached yet.

By the effect on different parts of atherogenesis resveratrol attracts the particular attention [3]. Resveratrol (3,4,5-trihydroxy-trans-stilbene) is a phytoalexin, naturally produced by plants in the conditions of their contamination by bacteria or fungi [4]. Resveratrol is found to have antioxidant, angioprotective, anti-inflammatory, cardioprotective and several other important properties [5].

#### THE AIM

The aim of our research has been to study the effect of resveratrol on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease.

## MATERIALS AND METHODS

A prospective, open, randomized, controlled clinical research in parallel groups has been conducted. The study involved 85 patients with CHD: stable angina pectoris, FC II, heart failure (HF), FC I-II, according to the functional classification of the New York Heart Association (NYHA) (47 men and 38 women aged  $56 \pm 9.2$ ) and 30 healthy individuals (16 women and 14 men aged  $34 \pm 5.6$ ), amounted to the control group. Shortly before, every patient signed the informed consent to participate in the research, according to the requirements of the Declaration of Helsinki of 1975. Verification of diagnosis of CHD was carried out due to the recommendations of the European Society of Cardiology [6]. The criteria for inclusion into the research were men and women's age of 40-74, absence of destabilizing flow of CHD for at least two months, the patient's informed consent to participate in the research and his/her willingness to cooperate. Exclusion criteria were: the presence of Stage II hypertension, arrhythmias as a permanent form of atrial fibrillation, high grade extrasystole (Grade III Lown and above), second-degree nodal blocks, full block of left or right bundle branch, myocardial infarction history, congenital and acquired heart disease, rheumatic diseases, DM and other endocrine diseases, chronic liver disease and kidney failure function, cancer.

At the stage of selecting laboratory tests were being conducted, according to a standard protocol of examination of the patients with stable CHD. Instrumental patients' study included electrocardiography (ECG) in 12 standard leads, treadmill exercise test (TET), ultrasound of the carotid arteries (CA) with the defining intima-media complex (IMC). To verify the presence of heart failure patients were tested with the 6-minute walking per standard protocol (Enright & Sherill, 1998) [7].

After a preliminary examination of a random sample, patients with CHD were randomized into 2 groups — the research group (30 people) and the comparison group (55 people). All patients were prescribed stabilizing standard therapy, according to the recommendations of the European Society of Cardiology. For 1.5 months patients were taking  $\beta$ -blockers (5-10 mg of bisoprolol daily), statins (10 mg of atorvastatin daily), 100 mg of aspirin per day, short-acting nitrates (isosorbide dinitrate as oral spray) on demand. After the course of stabilizing therapy the patients had a comprehensive clinical and laboratory, and instrumental tests. To achieve the target goal echocardiographic parameters and the 24 hour Holter ECG monitoring were studied.

Echocardiography was performed by the standard method using microconvex multifrequency probe (2.5/3.5/5.0 MHz). The linear dimensions of M- and B-mode: LV end-diastolic dimension (EDD), LV end-systolic dimension (ESD), diameter of the left atrium (LA) were being determined. LV end-diastolic volume (EDV) and LV end-systolic volume (ESV) were being determined by the modified Simpson. Global contractility of the left ventricle was assessed by stroke volume (SV) and ejection fraction (EF) by automated calculation [8].

LV diastolic function was being investigated by recording the transmitral flow parameters in pulsed-wave Doppler mode (PWD): there were being assessed maximum speed of

diastolic filling of the left ventricle — early (E) and late (A) one, and their ratio (E/A), early diastolic filling deceleration time (DT) and LV isovolumetric relaxation time (IVRT) (while simultaneous analyzing the transmitral and aortic blood flow). With PW, the absence of valvular dysfunction was also verified and blood flow velocity in the LV outflow tract ( $v$  LVOT) was being evaluated [8].

In order to detect myocardial ischemia and effectiveness of treatment, Holter ECG monitoring was being performed for 24 hours continuously in the course of ordinary daily patients' activities, using diagnostic complex "DX-AKM-03 ArNika" Version 8.3.1, or "ECG WebHolter Beecardia" (Ukraine) Version 8.3.3 (LLC "Diagnostic systems" Kharkiv). We used the chest leads: Nehb A lead (electrode (–) — the second intercostal space to the right, electrode (+) — the position  $V_4$ ), modified chest lead CM-6 (electrode (–) — in the right subclavian region, electrode (+) — the position  $V_6$ ), and the chest lead of a three-axis Frank system — Y (electrode (–) — the top of the sternum, electrode (+) — xiphoid process) [9].

We recorded episodes of ischemia, the criteria were considered to be horizontal or downsloping ST segment depression  $>100 \mu V$  and a minimum duration of the depression of 60 seconds, accompanied by anginal pain and its equivalents, according to the diary of the patient, or was asymptomatic. Determination of the depth of ST segment depression was being conducted at a distance of 60 ms from the J point after QRS complex. Integrated indicators were being evaluated: "total ischemic burden" — the sum of all episodes of ST segment depression (ST depr), their total duration ( $\Sigma t$ ) counting all three leads and the maximum depth (max). The number of "ectopic beats": premature atrial contractions (PACs) and premature ventricular contractions (PVCs) — was being counted. Anti-ischemic therapy efficiency criteria included reducing the total number of episodes of ST depression (by 3 or more per day), their duration and the maximum depth, as well as reducing the number of "ectopic beats" [9].

After examination of the patients of the research group (with CHD) resveratrol at a dose of 100 mg per os was added to standard treatment, patients of the comparison group continued receiving the same treatment. 2 months later patients were examined in the way described above. During the treatment no complications, allergic reactions, hypersensitivity to medicines in patients were found out.

Statistical analysis of the results of the research was carried out using KyPlot program (KyensLab Inc., Version 2.0 beta 15). The hypothesis of normal distribution was checked by Shapiro – Wilk test. Belonging to one set of samples was verified using Kruskal – Wallis rank test. To compare these study groups before and after treatment, paired Student's t-test was used. When comparing data among the three and more independent groups, under conditions of normal distribution, unpaired t-Student test with Bonferoni corrections and analysis of variance (ANOVA) was used. Data of statistical analysis was presented in the form of  $X \pm \sigma$ , where X was the average value,  $\sigma$  — standard deviation. Differences in data were considered to be accurate if the level of significance of p-value was  $<0.05$ .

**Table 1.** Parameters of central hemodynamics in patients with stable CHD under the therapy

Group / Parameter, $\bar{X} \pm \sigma$	Group of healthy individuals, n=30	Comparison group, n=55		Group I (resveratrol), n=30	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
EDD LV, cm	4.84±0.26	5.00±0.29	4.98±0.26	4.91±0.27	4.88±0.24
p			0.596		0.625
ESD LV, cm	3.24±0.18	3.64±0.26	3.58±0.31	3.50±0.31	3.42±0.22
p			0.010		0.371
EDV LV, ml	108.83 ±13.01	117.10 ±13.83	119.45 ±18.10	113.0 ±14.73	113.42 ±14.50
p			0.471		0.880
ESV LV, ml	43.48±12.46	55.00±9.38	51.90±9.34	54.05±8.38	48.63±8.00
p			0.065		0.0153
SV LV, ml	66.96±9.61	62.95±8.38	62.65±6.74	58.95±8.13	64.63±8.67
p			0.837		0.014
LVEF, %	61.04±3.75	53.20±4.20	54.90±4.01	52.26±2.66	57.32±2.71
p			0.0082		0.000031
LA, ml	3.20±0.24	3.59±0.39	3.66±0.35	3.68±0.39	3.54±0.34
p			0.330		0.004
IVRT, ms	71.31±9.15	91.35±8.43	89.35±8.46	90.79±7.55	87.16±6.18
p			0.016		0.010
DT, ms	157.96±19.79	207.25±19.04	206.5±16.51	217.68±23.36	187.42±28.20
p			0.838		0.00006
vE, m/s	0.64±0.07	0.39±0.07	0.41±0.08	0.44±0.07	0.43±0.07
p			0.176		0.660
vA, s	0.40±0.07	0.51±0.06	0.50±0.07	0.50±0.11	0.44±0.06
p			0.350		0.080
E/A, RVU	1.61±0.22	0.76±0.12	0.82±0.12	0.87±0.18	0.97±0.16
p			0.019		0.00014

## RESULTS AND DISCUSSION

Due to the results of echocardiography, in patients with stable CHD there has been defined a moderate decrease in left ventricular systolic function in terms of LV ejection fraction (<55%) and SV, the values have been significantly lower comparing with the group of healthy individuals ( $p<0.05$ ). LVOT index value, which indirectly characterizes the contractility of the left ventricle, in patients with stable CHD has remained within the physiological norm ( $>0.7$  m/s), but has been lower than in the group of healthy individuals ( $p<0.05$ ) (Table 1).

In terms of transmitral flow there has been found the distortion of ratio of speeds of early (E) and late (A) diastolic left ventricular filling —  $E/A<1$ , which has corresponded diastolic LV dysfunction on the type of violation of relaxation (I). Deceleration time of early diastolic filling of the left ventricle (DT) and LV isovolumetric relaxation time (IVRT) in patients with stable CHD has been increased ( $p<0.05$ ). The diameter of the LA in patients with CHD has remained within the physiological norm but has been higher than in the group of healthy individuals ( $p<0.05$ ) (Table 1).

After the treatment the parameters of LV systolic function have improved in both study groups. In patients of the research group under the influence of resveratrol LVEF has increased by 9.7% ( $p=0.000031$ ) and has been significantly different from the value of the comparison group ( $p=0.018$ ). In the research group not only LVEF has significantly changed, but SV LV ( $p=0.014$ ) has increased, and, respectively, ESV LV has decreased ( $p=0.014$ ) as well (Table 1).

LV diastolic function, in terms of the ratio of the phases of the transmitral flow E/A, has also improved in both groups, however, significantly more in patients taking resveratrol ( $p=0.00014$ ). The value of E/A has approached the normal range ( $E/A>1.0$ ), and has been significantly different from that of the comparison group ( $p=0.004$ ) (Table 1). IVRT value has decreased ( $p<0.05$ ) in patients of both groups, DT value has dropped significantly influenced by resveratrol (by 13%), in the comparison group it hasn't changed. Also, the diameter of the LA has significantly reduced under the influence of resveratrol, which, to some extent, has confirmed the improvement of left ventricular diastolic function ( $p=0.004$ ) (Table 1).



**Table II.** Parameters of 24 hour Holter ECG monitoring in patients with stable CHD under the therapy

Group / Parameter, $\bar{X} \pm \sigma$		Comparison group, n=55		Group I resveratrol, n=30	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
"Total ischemic burden"	ST depr, episodes	11.20 $\pm 2.66$	8.30 $\pm 2.11$	10.93 $\pm 2.96$	6.87 $\pm 2.20$
	p	0.0005		2.21E-006	
	$\Sigma$ t ST depr, min.	50.20 $\pm 10.63$	39.80 $\pm 11.51$	51.87 $\pm 13.41$	28.07* $\pm 12.20$
	p	3.44E-006		1.44E-006	
	ST depr max, $\mu$ V	240.70 $\pm 43.28$	225.50 $\pm 36.48$	236.13 $\pm 56.16$	201.40 $\pm 53.91$
"Ectopic beats"	p	0.281		0.015	
	PAC, beats	57.30 $\pm 42.83$	39.40 $\pm 25.99$	58.33 $\pm 35.64$	30.80 $\pm 20.68$
	p	0.024		6.032E-005	
	PVC, beats	29.20 $\pm 15.60$	24.40 $\pm 15.90$	27.53 $\pm 16.43$	16.47 $\pm 10.13$
	p	0.298		0.0012	

\* – significant difference in data of the comparison group ( $p < 0.05$ )

Holter ECG monitoring revealed episodes of myocardial ischemia, premature atrial contractions (PACs) and premature ventricular contractions (PVCs) in patients with stable CHD (Table 2).

After the treatment in patients of both study groups daily  $\Sigma$ t ST depr and the number of episodes of ST depr have decreased (Table 2). In patients, who was additionally taking resveratrol,  $\Sigma$ t ST depr has decreased by 45.9 %, which has prevailed the result of the comparison group by 25.2%. Number of episodes of ST depr under the influence of resveratrol has decreased by 37.1 %. The value of this indicator has been 16.2% lower than that of the standard therapy group, but the difference between the groups has been unreliable ( $p > 0.05$ ). The maximum depth of depression has decreased significantly only under the influence of resveratrol (by 14.7 %) ( $p = 0.015$ ) (Table 2).

Under the influence of resveratrol, unlike in the comparison group, the number of PACs (by 47.2 %) and PVCs (by 40.1 %) has significantly decreased (Table 2).

Therefore, according to the 24 hour Holter ECG monitoring, taking resveratrol in patients with CHD has had significant advantages over standard therapy on daily myocardial ischemia parameters and electrical instability of the ventricular myocardium.

We have found cardioprotective properties of resveratrol to be consistent with the results of various researches. According to Das S. and colleagues, cardioprotection under the influence of resveratrol was provided by the induction of hemoxygenase (HO-1) through activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and activation of p38 kinase and phosphoinositide-3-kinase (PI3K) [10]. In the experiment resveratrol promoted the survival of cardiomyocytes by activating sirtuin 1

(SIRT1) and reduced apoptosis by inhibiting the induction of angiotensin II (ATII) [11, 12]. Resveratrol was found to inhibit the transcriptional activity of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and other pro-inflammatory signaling pathways helping to reduce the formation of molecules of inflammation and inhibiting effects mediated by them [13].

However, our previous studies have found no significant effect of resveratrol on the transcriptional activity of NF- $\kappa$ B in a stable coronary heart disease, although the level of pro-inflammatory cytokines and number of circulating in the bloodstream microparticles CD32<sup>+</sup>CD40<sup>+</sup>, which characterize the inflammatory activation of the endothelium, under the influence of resveratrol have decreased [14,15]. Pro-inflammatory cytokines (CK) — interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) cause negative inotropic effect [16]. Probably resveratrol inhibits the pro-inflammatory signal transduction in one of the abovementioned mechanisms, providing cardioprotection and improvement of cardiac hemodynamics, which is consistent with the results of our research.

Resveratrol inhibits the activity of matrix metalloproteinases reducing pro-inflammatory effects and the development of fibrosis [2]. Resveratrol has been found to inhibit the proliferation of fibroblasts in the myocardium as well [17]. The effectiveness of resveratrol on correction of systolic-diastolic LV function, in our opinion, may also be associated with such its influence.

According to the results of the 24 hour Holter ECG monitoring, resveratrol has had reliable anti-ischemic effects and contributed to the reduction of ventricular ectopic activity. Results obtained in our study may be mediated by the properties of resveratrol, discovered



by various researchers. According to Cruz M.N. and colleagues, resveratrol increased arteriolar vasodilation by stimulating estrogen receptors, along with induction of synthesis of NO [18]. In the studies of Ungvari Z. and coauthors, resveratrol inhibited the production of reactive oxygen species in the coronary artery endothelium [19]. An increased sensitivity of the myocardium, endothelium, and coronary arteries particularly, to resveratrol was found out [20].

Anti-ischemic properties of resveratrol can also give effect at the expense of its participation in preconditioning by activating A1- and A3 adenosine receptors, phosphokinase C, a number of mitogen-activated phosphokinases (MAPK), stress-activated protein kinase (JNK), phosphoinositide-3-kinase (PI-3-K), ADP-dependent K<sup>+</sup> channels [10, 21, 22]. Lina Y. et al found that resveratrol inhibited transient receptor potential channel (TRP A1), which determined its antinociceptive, anti-inflammatory and antioxidant properties [23]. Also, improved myocardial perfusion under the influence of resveratrol might be due to lower platelet degranulation and their collagen-induced aggregation [24].

Pro-inflammatory CK, the level of which increases in terms of CHD, contribute to the release of mediators of pain and activation of vagal afferent receptors [16, 25]. IL-1 $\beta$  is able to induce hyperalgesia by release of substance P, TNF $\alpha$  nociceptive effects are mediated by direct influence on afferent pain receptors [16]. Reducing the levels of pro-inflammatory CK by resveratrol and inhibiting their indirect effects to be found in our previous studies and consistent with the data of different authors, in our opinion, are the leading mechanisms of its anti-ischemic action [13,14,15,26].

## CONCLUSION

Thus, the use of resveratrol in patients with stable CHD has had a positive effect on parameters of central hemodynamics, myocardial ischemia and electrical myocardial instability, that allows us to recommend it for widespread introduction into clinical practice in the comprehensive treatment of CHD.

## REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, [et al.]: Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2016; 133(4): e 38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
2. Khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, [et al.]: Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients* 2013; 5(10): 3779-3827.
3. Tome-Carneiro J, Gonzalez M, Larrosa M, [et al.]: Consumption of a grape extract supplement containing resveratrol decreases oxidized LDL and ApoB in patients undergoing primary prevention of cardiovascular disease: a triple-blind, 6-month follow-up, placebo-controlled, randomized trial. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012; 56(5): 810-821.
4. Yang T, Wang L, Zhu M.: Properties and molecular mechanisms of resveratrol: a review. *Pharmazie* 2015; 70(8): 501-506.
5. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health — a comprehensive review of human clinical trials. *Mol. Nutr. Food Res* 2011; 55(8): 1129–1141.
6. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, [et al.]: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* 2013; 34: 2949–3003.
7. Enright P.L., Sherrill D.L.: Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158(5 Pt 1): 1384-1387.
8. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, [et al.]: European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9: 438-448.
9. Жарінов О. Й., Куць В. О.: Холтерівське та фрагментарне моніторування ЕКГ. Київ: Медицина світу, 2010.
10. Das S., Fraga C.G., Das D.K.: Cardioprotective effect of resveratrol via HO-1 expression involves p38 map kinase and PI-3-kinase signaling, but does not involve Nf $\kappa$ B. *Free radical research* 2006; 40(10): 1066–1075.
11. Kuno A., Tanno M., Horio Y.: The effects of resveratrol and SIRT1 activation on dystrophic cardiomyopathy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2015; 1348(1): 46-54.
12. Cheng T.H., Lin J.C., Lin H., [et al.]: Inhibitory effects of resveratrol on angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Naunyn. Schmied. Arch. Pharmacol.* 2004; 369(2): 239-244.
13. Ren Z., Wang L., Cui J., [et al.]: Resveratrol inhibits NF- $\kappa$ B signaling through suppression of p65 and I $\kappa$ B kinase activities. *Pharmazie* 2013; 68(8): 689-694.
14. Chekalina N.I., Kazakov Y.M., Mamontova T.V., [et al.]: Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor  $\alpha$  in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016; 69(3 pt 2): 475-479.
15. Chekalina N.I., Shlykova O.A., Mykityk M.V., [et al.]: Resveratrol reduces the level of chronic systemic inflammation in stable coronary artery disease. *Integr. Food Nutr. Methab.* 2016; 4(1): 441-444. DOI: 10.15761/IFNM.1000167.
16. Sharma H.S., Das D.K.: Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion. *Mediators Inflamm.* 1997; 6(30): 175–183.
17. Olson E.R., Nogue J.E., Zhang X., [et al.]: Inhibition of cardiac fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation by resveratrol. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005; 288: 1131-1138.
18. Cruz M.N., Luksha L., Logman H., [et al.]: Acute responses to phytoestrogens in small arteries from men with coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1969–H1975.
19. Ungvari Z., Bagi Z., Feher A.: Resveratrol confers endothelial protection via activation of the antioxidant transcription factor Nrf2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 299(1): H18-H24.
20. Raj P., Zieroth S., Netticadan T., [et al.]: An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 2015; 13489(1): 55-67.
21. Hattori R., Otani H., Maulik N., [et al.]: Pharmacological preconditioning with resveratrol: role of NO. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 282: 1988-1995.
22. Bradamante S., Barengi L., Piccinini F., [et al.]: Resveratrol provides late-phase cardioprotection by means of a nitric oxide- and adenosine-mediated mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 465: 115–123.
23. Lina Y., Shenglan W., Kogure Y., [et al.]: Modulation of TRP channels by resveratrol and other stilbenoids. *Mol Pain.* 2013; 9(3): 1186-1194.
24. Pace-Asciak C.R., Hahu D., Diamandis E.P., [et al.]: The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoids synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin. Chem. Acta.* 2000; 235: 207-219.

25. Yan W., Wen S., Wang L., [et al.]: Comparison of cytokine expressions in acute myocardial infarction and stable angina stages of coronary artery disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8(10): 18082-18089.
26. Singh A.K., Vinayak M.: Anti-Nociceptive effect of resveratrol during inflammatory hyperalgesia via differential regulation of pro-inflammatory mediators. *Phytother Res.* 2016 Jul; 30(7): 1164-1171.

---

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE****Nataliya Chekalina**

Patriarkh Mstislav Str., 10, ap. 6,

36002, t. Poltava, Ukraine

tel.: +380509125953

e-mail.: chekalina.ni.med@mail.ru

**Nadesłano:** 15.01.2017**Zaakceptowano:** 20.04.2017

## К ВОПРОСУ О ПРОФИЛАКТИКЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ В ПОСЛЕДОВОМ И РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДАХ

### PREVENTION POSTPARTUM HEMORRHAGE

Валерий Г. Волков, Елена М. Гусева

ФГБОУ ВО "ТУЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ", ТУЛА, РОССИЯ

#### РЕЗЮМЕ

**Вступление:** Послеродовые кровотечения остаются ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности.

**Цель исследования:** Оценить эффективность введения окситоцина в вену пуповины для профилактики послеродовых кровотечений.

**Материалы и методы:** В исследование было включено 105 женщин. Сформированы 2 группы. В I группе (n=51) – в качестве профилактики кровотечения вводился окситоцин в вену пуповины. Во II группе (n=54) было проведено введение окситоцина 10 ЕД внутримышечно в область бедра в течение первой минуты после рождения ребёнка.

**Результаты:** Продолжительность III периода родов –  $7,47 \pm 1,39$  мин в I группе,  $9,5 \pm 1$  мин – во II ( $p > 0,05$ ). Патология III периода родов и раннего послеродового периода (дефект последа, плотное прикрепление последа, раннее гипотоническое кровотечение) была отмечена у 9 (17,6%) в I группе и у 6 (11%) – II. Общая кровопотеря в родах: в I группе –  $189 \pm 57,19$  мл, во II –  $221,6 \pm 30,14$  мл ( $p > 0,05$ ). В I группе среднее содержание гемоглобина в периферической крови до родов было  $117 \pm 2,55$  г/л, во II –  $123 \pm 3,56$  г/л ( $p > 0,05$ ). После родов средний уровень гемоглобина в I группе снизился до  $112 \pm 3,93$  г/л, во II – до  $116 \pm 3,46$  г/л ( $p > 0,05$ ).

**Выводы:** Введение окситоцина в вену пуповины как способа профилактики кровотечения может быть использовано с целью сокращения продолжительности III периода родов и объема кровопотери.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** послеродовые кровотечения, окситоцин, инъекции в вену пуповины, третий период родов, задержка плаценты.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Postpartum hemorrhage remains a leading cause of maternal morbidity and mortality.

**The aim:** To evaluate the effectiveness of oxytocin into the umbilical vein for the prevention of postpartum hemorrhage.

**Materials and Methods:** A total of 105 women were included. Formed two groups. In group, I (n = 51) - as prevention of bleeding was administered oxytocin in the umbilical cord vein. In group, II (n = 54) 10 IU oxytocin was carried out by intramuscular injection in the thigh during the first minute after birth.

**Results:** The duration of III stage of labor -  $7,47 \pm 1,39$  minutes in group, I,  $9,5 \pm 1$  minutes - in II ( $p > 0,05$ ). Pathology III stage of labor and the early postpartum period (placenta defect, tight attachment of the placenta, early hypotonic bleeding) was observed in 9 (17,6%) in group, I and in 6 (11%) - II. Total blood loss during labor: in group, I -  $189 \pm 57,19$  ml in the II -  $221,6 \pm 30,14$  ml ( $p > 0,05$ ). In group, I, the mean hemoglobin content in peripheral blood before birth was  $117 \pm 2,55$  g/l, in II -  $123 \pm 3,56$  g/l ( $p > 0,05$ ). After birth, the average level of hemoglobin in the group, I was down to  $112 \pm 3,93$  g/l, in II - up to  $116 \pm 3,46$  g/l ( $p > 0,05$ ).

**Conclusions:** The administration of oxytocin in the vein of the umbilical cord as a means of prevention of bleeding can be used to reduce the duration of the III stage of labor and the amount of blood loss.

**KEY WORDS:** postpartum hemorrhage, oxytocin, intraumbilical vein injection, third-stage labor, retained placenta.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 292-295

#### ВВЕДЕНИЕ

Акушерские кровотечения — кровотечения, возникающие во время беременности, в родах, в последовом и раннем послеродовом периоде [1]. Послеродовое кровотечение обычно определяется как потеря крови более 500 миллилитров (мл) после вагинальных родов и 1000 мл при кесаревом сечении [2]. В настоящее время кровотечения – частые осложнения в акушерской практике и остаются ведущей прямой причиной материнской смертности в мире - 27,1% (95%ДИ 19,9–36,2). Более 2/3 из них это послеродовые кровотечения [3, 4]. Риск смерти от кровотечения, связанного с беременностью и родами, в развитых странах соответствует

1:100000, в развивающихся странах достигает 1:1000 родов [5]. Разработано множество методов профилактики и лечения акушерских кровотечений, однако не все они обладают высокой эффективностью, поэтому нередко развиваются массивные кровотечения, угрожающие жизни женщины [6,7]. На возникновение кровотечений влияют множество факторов: ожирение [8], продолжительность родов [9], способ подготовки шейки матки к родам [10]. Стратегией ВОЗ наиболее эффективным методом профилактики послеродовых кровотечений в мире является активное ведение III периода родов, которое включает в себя введение окситоцина сразу после рождения ребёнка, раннее пережа-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных женщин

Параметр	I группа (n=51)	II группа (n=54)
Средний возраст, лет (M±m)	28,11 ± 4,79	27,22 ± 3,9
Первобеременные (абс(%))	21 (41,2%)	33 (61,1%)
Повторнобеременные (абс (%))	30 (58,8%)	21 (38,9%)
Первородящие (абс(%))	27 (52,9%)	36 (66,7%)
Повторнородящие (абс(%))	24 (47,1%)	18 (33,3%)
Средний гестационный срок, нед. (M±m)	39,56 ± 1,07	39,94 ± 0,78
Средняя масса тела, кг (M±m)	82,96 ± 14,29	77,94 ± 12,77

тие пуповины и контролируемые тракции за пуповину [11]. Среди осложнений при парентеральном введении окситоцина как активной тактики ведения III периода родов отмечаются тошнота, рвота, головная боль [7]. Адекватной оценки конкретной эффективности каждого компонента активной тактики ведения не сделано [11]. Также в современной литературе недостаточно данных об эффективности окситоцина в зависимости от способа его введения [12]. Проведенный в 2012 г анализ не позволил рекомендовать введение окситоцина с физиологическим раствором в вену пуповины для профилактики послеродового кровотечения, из-за недостаточности данных. Необходимы дальнейшие исследования [13].

Поиск новых способов профилактики патологической кровопотери у рожениц остаётся актуальным в современном акушерстве.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования - оценить эффективность введения окситоцина в вену пуповины для профилактики послеродовых кровотечений.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование, случай-контроль. Работа выполнена на базе ГУЗ «Родильный дом № 1 г. Тулы им. В.С.Гумилевской» в период с января 2014 г. по декабрь 2015 года. В исследование было включено 105 рожениц. Критериями включения в исследование были: срок беременности 37-41 неделя, роды через естественные родовые пути, спонтанное или индуцированное начало родов, одноплодная беременность, живой плод. Критерии исключения: роженицы с тяжёлой экстрагенитальной патологией, с нарушениями в системе свёртывания. Женщины, которые соответствовали критериям включения в изучаемую группу, были включены в исследование после того, как они дали свое письменное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Работа одобрена этическим комитетом медицинского института, Тульского государственного университета.

Исследуемые были разделены на 2 группы. В I группе (n=51) – в качестве профилактики кровотечения вводился окситоцин в вену пуповины. Для этого сразу после рождения ребёнка 10 ЕД окситоцина разводили в 20 мл физиологического раствора и вводили в вену пуповины в течение первой минуты после рождения ребёнка. Во II группе (n=54) было проведено введение окситоцина 10 ЕД внутримышечно в область бедра в течение первой минуты после рождения ребёнка, контролируемые тракции за пуповину не проводились [14].

Оценка кровопотери в родах проводилась гравиметрическим методом. Для определения временных значений использовался хронометрический способ.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета статических программ StatSoft6.0. Достоверность (p) исследований оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение групп исследуемых определялось с помощью отношения шансов (ОШ), статистическая значимость которого оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала (ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Демографические и акушерские характеристики участников данного исследования представлены в таблице.

Спонтанное начало родов зарегистрировано у 45 (88%) рожениц I группы и у 33 (61%) из II. Индуцированные роды у 6 (12%) в I группе и у 21 (39%) во II. Общая продолжительность родов в I группе 398±30,94 мин, во II – 491,72±42,2 мин (p>0,05). Продолжительность I периода - 381±30,1 мин в I группе, 471,9±42,12 мин – во II (p>0,05). Продолжительность II периода - 10,3±0,39 мин в I группе, 10,2±0,5 мин – во II (p>0,05).

Продолжительность III периода родов - 7,47±1,39 мин в I группе, 9,5±1 мин – во II (p>0,05). Патология III периода родов и раннего послеродового периода (дефект последа, плотное прикрепление последа, раннее гипотоническое кровотечение) была отмечена у 9 (17,6%) родильниц I группы, у 6 (11%) - II. Общая кровопотеря в родах: в I группе – 189±57,19 мл, во II - 221,6±30,14 мл (p>0,05), причем у 6 (11,7%) родильниц I группы и у 6 (11,1%) II - кровопотеря была больше



физиологической. Проведённые гематологические исследования (общий анализ крови) до родов и на 3 сутки после родов показали (исключая женщин с патологической кровопотерей): в I группе среднее содержание гемоглобина в периферической крови до родов было  $117 \pm 2,55$  г/л, во II -  $123 \pm 3,56$  г/л ( $p > 0,05$ ). После родов средний уровень гемоглобина в I группе снизился до  $112 \pm 3,93$  г/л, во II - этот показатель изменился до  $116 \pm 3,46$  г/л ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при сравнении показателя уровня гемоглобина в периферической крови в I и II группах до и после родов, он не имел существенных различий ( $p > 0,05$ ). Анализ разницы между до- и послеродовым уровнем гемоглобина («дельта» гемоглобина) показал, что в I группе «дельта» гемоглобина составила  $9,81 \pm 2,41$  г/л, во II -  $10,63 \pm 2,37$  г/л, что также не носит статистически значимый характер ( $p > 0,05$ ).

Инволюция матки в послеродовом периоде была у 45 (88%) родильниц I группы и у 39 (72%) II, и соответственно субинволюция у 6 (12%) женщин I и у 15 (28%) II группы. Проведён расчёт отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Исходя из полученных результатов (ОШ 0,347, ДИ 0,123-0,980), во II группе шанс развития субинволюции выше, чем в I.

## ДИСКУССИЯ

Изучение этиопатогенеза и внедрение новых методов профилактики послеродовых кровотечений является приоритетным направлением практического акушерства. Возникающая после отделения плаценты кровопотеря запрограммирована самой беременностью, причём величина теряемой крови соответствует объёму межворсинчатого пространства и является физиологической [12], составляя в среднем 500 мл, не превышая 0,3-0,5% от массы тела беременной, в зависимости от течения беременности. Одним из основных осложнений, предопределяющих материнские потери в мире, является кровотечение [3]. Целью исследования явился сравнительный анализ эффективности различных путей введения окситоцина для профилактики акушерских кровотечений в послеродовом и раннем послеродовых периодах. Введение окситоцина в вену пуповины следует рассматривать как перспективный метод профилактики кровотечения, и может применяться в акушерстве наряду с активной тактикой ведения родов.

Опубликовано достаточное количество исследований, анализ которых представлен в обзоре [13]. В Пакистане [14], авторы изучали течение III периода родов у двух групп женщин: основной – которым окситоцин 10МЕ вводился в вену пуповины в качестве профилактики кровотечения, и контрольной – в котором проводилось профилактическое внутривенное введение 5 МЕ окситоцина и 0,5 мл эргометрина в момент прорезывания переднего плечика плода. В данном исследовании введение окситоцина в вену пуповины привело к снижению среднего уровня кровопотери в III периоде

родов и к сокращению его продолжительности. В основной группе кровопотеря составила 234,03 мл., в то время как в контрольной – 276,51 мл. ( $p = 0,001$ ), средняя продолжительность III периода родов в основной группе составила 2,59 мин, а в контрольной – 7,67 мин. ( $p < 0,001$ ). Наши данные согласуются с результатами этого исследования. По мнению Güngördük K. и соавт. 2010 г введение окситоцина в вену пуповины в сочетании с активной тактикой ведения III периода родов значительно уменьшает кровопотерю после родов и продолжительность III периода [16]. Показано, что данный метод увеличивает частоту отделения плаценты в первые 15 минут после родов и уменьшает объём кровопотери (плацебо контролируемое исследование) [17], сокращает продолжительность III периода родов [18]. Положительной стороной использования метода введения окситоцина в вену пуповины является отсутствие системного действия данного препарата на организм. Так, из-за риска сердечно-сосудистых осложнений (инфаркта, инсульта) любые утеротоники для профилактики послеродового кровотечения можно применять только после снижения артериального давления у женщин с преэклампсией [19]. Таким образом, введение окситоцина в вену пуповины может быть рассмотрено как основной способ профилактики кровотечения у женщин с преэклампсией до нормализации показателей артериального давления.

## ВЫВОДЫ

Доступность, простота метода, безопасность применения введения окситоцина в вену пуповины как способа профилактики кровотечения позволяют его рекомендовать для применения в практическом акушерстве с целью сокращения продолжительности III периода родов, объёма кровопотери и улучшения сократительной способности матки в послеродовом периоде.

Исследование выполнено согласно плану НИР ФГБОУ ВО Тульского государственного университета: номер госрегистрации: 115102710029. Шифр темы: 49-16

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Репина М. А.: Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза. Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. LX. № 3. С. 18-23.
2. Rath W.H.: 2011 Postpartum hemorrhage--update on problems of definitions and diagnosis. Acta Obstet Gynecol Scand. 90:421-8.
3. Filippi V., Chou D., Ronsmans C., Graham W., Say L.: 2016 Levels and Causes of Maternal Mortality and Morbidity. In: Black RE, Laxminarayan R, Temmerman M, Walker N, editors. Reproductive, Maternal, Newborn, and Child Health: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 2). Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development. The World Bank; Apr 5. Chapter 3.
4. GBD 2015 Maternal Mortality Collaborators. Global, regional, and national levels of maternal mortality, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. - 2016.-8; 388(10053):1775-1812.



5. Goldenberg R.L., McClure E.M.: 2015 Maternal, fetal and neonatal mortality: lessons learned from historical changes in high income countries and their potential application to low-income countries. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology*. 1:3.
6. Артымук Н.В., Сурина М.Н., Марочко Т.Ю., Колесникова Н.Б.: Активное ведение III периода родов в профилактике послеродовых кровотечений. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014. Т. LXIII. № 2. С. 22-27.
7. Баев О.Р.: Профилактика кровотечений в последовом и раннем послеродовом периоде. Какие использовать препараты? *Акушерство и гинекология*. 2011. № 7. 16-20.
8. Сычева О.Ю., Волков В.Г., Копырин И.Ю.: Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование. *Проблемы женского здоровья*. 2011. Т. 6. № 4. 41-45.
9. Волков В.Г., Казберук Н.А., Сурвилло Е.В.: Анализ факторов, влияющих на изменение продолжительности родов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2004. Т. 11. № 3. 85-86.
10. Волков В.Г., Макарова Е.С., Сурвилло Е.В.: Сравнение медикаментозных методов преиндукционной подготовки шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013. Т. 13. № 5. 44-47.
11. Deneux-Tharaux C., Sentilhes L., Maillard F., Closset E., Vardon D.: 2013. Effect of routine controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour on postpartum haemorrhage: multicentre randomised controlled trial (TRACOR). *BMJ* 346:f1541
12. Sheldon W., Durocher J., Winikoff B., Blum J., Trussell J.: 2013. How effective are the components of active management of the third stage of labor? *BMC Pregnancy and Childbirth* 13:46
13. Mori R., Nardin J.M., Yamamoto N., Carroli G., Weeks A.: 2012 Umbilical vein injection for the routine management of third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 14;(3):CD006176.
14. Peña-Martí G, Comunián-Carrasco G.: 2007 Fundal pressure versus controlled cord traction as part of the active management of the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD005462;
15. Tehseen F., Anwar A., Arfat Y.: 2008. Intraumbilical venous injection oxytocin in the active management of third stage of labor. *Coll Physicians Surg Pak* 18(9):551-4
16. Güngördük K., Asicioglu O., Besimoglu B., Güngördük O.C., Yildirm G., Ark C., Tekirdağ A.I.: 2010 Using intraumbilical vein injection of oxytocin in routine practice with active management of the third stage of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 116(3):619-24.

---

#### АДРЕСС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Валерий Волков**

ФГБОУ ВО Тульский государственный университет  
пр. Ленина, 92, 300012 Тула, Россия  
valvol@Yandex.ru

**Nadesłano:** 19.12.2016

**Zaakceptowano:** 18.04.2017

# KOCURIA ROSEA, KOCURIA KRISTINAE, LEUCONOSTOC MESENEROIDES AS CARIES-CAUSING REPRESENTATIVES OF ORAL MICROFLORA

## KOCURIA ROSEA, KOCURIA KRISTINAE ORAZ LEUCONOSTOC MESENEROIDES JAKO PRZYKŁADY MIKROFLORY JAMY USTNEJ POWODUJĄCEJ PRÓCHNICĘ

Maiia M. Ananieva, Mariia O. Faustova, Iaroslav O. Basarab, Galina A. Loban'

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

### ABSTRACT

**Introduction:** Recently, opportunistic microflora are increasingly known to be involved in the development of pathological processes in various systems and organs. This situation promotes interest in their detailed study as causative agents of bacterial infections.

**The aim:** To study the microbial species residing in carious cavities in acute profound caries.

**Materials and methods:** The study involved 14 people with a diagnosis of acute profound caries. Microbiological methods included determining species of microorganisms' cultures from carious cavities in acute profound caries. Final identification was carried out by automatic bacteriological analyzer Vitec-2compact bioMérieux.

**Conclusion:** Among the bacteria isolated, *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, and *Leuconostoc mesenteroides* are the focus of the authors' attention due to their identification rate in the patients. These microbial species are little studied due to the lack of data on their cariogenic associations. The meticulous study of the microorganisms, isolated from carious cavities in patients with acute profound caries by automatic bacteriological analyzer Vitec-2 Systems bioMérieux, and findings on their biochemical properties allow us to conclude that *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, and *Leuconostoc mesenteroides* are among the microorganisms making up the microflora of carious cavities under acute profound caries and are involved in the development of the caries process.

**KEY WORDS:** opportunistic microflora, acute profound caries, *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides*.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 296-298

### INTRODUCTION

Recently modern industrialized society has faced a number of challenges referring to the overall health and oral health that are presumed to be caused by critical shifts in human life style. One of them is the changes in the species composition of the human microbial flora and more frequent isolation of microbial associations, which are described as more pathogenic and more resistant to antibiotics. Bacteria that previously have been considered as representatives of opportunistic microflora, nowadays are being increasingly involved in the development of pathological processes of various systems and organs [1]. It promotes the interest on their detailed study as causative agents of bacterial infections that may be especially promising due to the use of the relevant up-to-date research methods [2].

Many recent reports emphasize the correlation between such opportunistic pathogens as *Kocuria rosea*, *Kocuria kristinae* and the occurrence of meningitis, endocarditis and cholecystitis in patients with primary and secondary immunodeficiencies and in catheterized

patients. Particular attention is also paid to the possibility of bacteremia and sepsis that might be caused by the infections of this genus [3].

It was known previously that *Leuconostoc mesenteroides* belonged to microorganisms, which might be cultured from the air, various foodstuffs, including milk, ferments, and occurs as concomitant microflora in foods [4]. However, in recent years, some researchers have described cases when *L. mesenteroides* were isolated from the blood of patients with prolonged immunosuppression, decreased intestinal barrier function and after antibiotic therapy. This genus of bacteria in human biotopes is still little known about due to lack of practice in its securing from patients, complexity of its identification and insufficient knowledge of laboratory assistants [5,6].

According to data obtained by I. Szczerba, bacteria of *Micrococcus*, *Kocuria*, *Kytococcus*, *Dermatococcus* genera are found on the skin and mucous membranes in 81.3% of healthy population. Moreover, the strains of these microorganisms were isolated from the mouth (48.7%), and among them *Kytococcus sedentarius* (9,1%), *Kocuria*

**Table 1.** Microbial species isolated from unprepared carious cavities and their identification rate.

Nº	Microbial species	Species identification rate, %
1	<i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>parasanguinis</i>	80%
2	<i>Streptococcus salivarius</i>	75%
3	<i>Streptococcus sobrinus</i> (Mutans gr.)	60%
4	<i>Streptococcus mitis</i>	60%
5	<i>Streptococcus oralis</i>	42%
6	<i>Kocuria kristinae</i>	40%
7	<i>Kocuria rosae</i>	32%
8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30%
9	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	26%
10	<i>Staphylococcus hominis</i>	22%
11	<i>Staphylococcus warneri</i>	15%
12	<i>Granulicatella elegans</i>	10%
13	<i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i>	8%
14	<i>Kytococcus sedentarius</i>	5%

*kristinae* (7,3%), *Dermacoccus nishinomiyaensis* (7,3%), *Kocuria rosea* (0,3%) were prevalent [7].

According to Frank A. Scannapieco, more than 700 species of bacteria reside in the oral cavity. It should be emphasized that recent studies using molecular biological methods, electron microscopy and bacteria culturing suggest that some unknown bacteria may contribute to the pathogenesis of oral diseases, and tooth decay as well [8]. According to the theory of W.D. Miller (1890), caries is mainly caused by acid-producing bacteria. Microorganisms, which are currently presumed to play leading role in the development of caries, *Streptococcus mutans*, were first isolated and described in 1924 by J. K. Clarke [8]. Despite the fact that the correlation between the microorganism and the development of caries in humans is beyond doubts, little is known about the interaction between *S. mutans* and other bacteria residing in oral cavity [9].

However, researches on the microbial composition of oral microflora and its role in causing tooth decay to date are still relevant. Among the microorganisms isolated from dental plaque, *Lactobacillus*, *Veillonella*, *Neisseria*, *Actinomyces* and *Fusobacterium* are more often identified. According to Richard J. Lamont and ed., some of them, especially lactobacilli and actinomycetes, possess strong caries-causing properties [8].

## THE AIM

Objectives: to study the microbial species residing in carious cavity prior the cavity preparation in acute profound caries, Class 1-2 by Black's classification using automatic bacteriological analyzer Vitec - 2 compact bioMérieux (France).

## MATERIALS AND METHODS

The study involved 14 people aged from 24 to 55 (8 males and 6 females) with a diagnosis of acute profound caries. 10 patients were diagnosed to have caries class 1 by G. V. Black, and 4 patients had caries class 1 by G. V. Black.

Microbiological methods included determining species of microorganisms' cultures from carious cavities in acute profound caries prior cavity preparation. To investigate the aerobic and facultative anaerobic microorganisms, the material was taken from the bottom and walls of the cavities after its disclosure by sterile spherical boron using sterile dental curette spoon with following culturing and identification. Cultivation was carried out in thioglycolic medium manufactured by the Mechnikov Ilya Institute of Vaccines and Serums. We added 1.5% of agar "Dyflo", 5% of blood and 0.5-1% of yeast hydrolyzate to promote growth of microorganisms, followed by the isolation of pure cultures of aerobic and facultative anaerobic bacteria. Final identification was carried out by automatic bacteriological analyzer Vitec - 2 compact bioMérieux (France).

This automated system is used to identify bacteria and fungi within 5-8 hours by their biochemical properties as well as to determine susceptibility to antibiotics in over 400 species of microorganisms that is of a great clinical significance.

## RESULTS AND DISCUSSION

The materials obtained from patients' unprepared carious cavities in 1:10 titre demonstrated the prevalence of small colonies with  $\alpha$ -hemolysis; small, flat colonies with  $\beta$ -hemolysis, and small, convex colonies without hemolysis, which belong to gram-positive streptococci by their morphological and tinctorial characteristics. Large, white, lush colonies with  $\beta$ -hemolysis, and large, white colonies without hemolysis, which resembled Gram-positive staphylococci under microscopy Gram-positive staphylococci, were less prevalent.

This allows us to suggest the prevalence of Gram-positive coccal microorganisms in the microbial landscape of untreated carious cavities that corresponds to the data in relevant literature. When pure culture was isolated on special media in the presence of 5-10% SO<sub>2</sub>, species identification was made using automatic bacteriological analyzer Vitec - 2 Systems bioMérieux (France).

The table 1 shows the microbial species obtained.

Gram-positive cocci of *mutans* and *sanguinis* group are considered as much more well-studied pathogens of dental caries, which can colonize on dental hard surfaces and cause enamel demineralization by producing organic acids during the carbohydrate fermentation. However, in humans as well as in test animals, dental caries can be caused by other oral microorganisms, among which *S. mitis*, *Lactobacillus*, *Actinomyces* are of particular importance [8]. Among the bacteria isolated, *Kocuria rosae*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides* are in the focus of authors' attention by their high occurrence rate and identification rate in the patients. These microbial species are little studied due to the lack of practice in microbial isolation, insufficient competency of laboratory assistants,

the difficulties of species identification and a few data on their studying in cariogenic associations.

According to changes in taxonomy and nomenclature, bacteria of *Kocuria rosae* genus is a new species name of *Micrococcus roseus* [10] previously related to the *Micrococcus* genus. However, Stackebrand et al. in 1995, based on phylogenetic and chemotaxonomic characteristics, identified the genus of *Kocuria*.

*Kocuria rosae*, *Kocuria kristinae* are opportunistic, Gram-positive cocci, non-motile; they do not produce capsules and spores; they reduce nitrates to nitrites; they are catalase- and nitric oxide positive, and urease negative. Facultative anaerobes are capable of anaerobic reproducing and being cultured in 5% blood agar they produce small, tender colonies surrounded by  $\alpha$ -hemolysis area. Among the biochemical properties of these microorganisms in the context of the present studies, their ability to produce acid from glucose and mannitol using lactose and L-arabinose as a source of energy deserves particular attention [11].

Previously *Leuconostoc mesenteroides* was considered as microorganisms that can be isolated from the air, various foodstuffs, including milk, ferments and was found as an accompanying flora [12]. *Leuconostoc mesenteroides* are opportunistic, Gram-positive cocci, often detected in the field of view as forming pairs or small chains that resemble streptococci. This gave rise some researchers to take *L. mesenteroides* for *Streptococcus sanguis* [13]. These microbes do not form a capsule, do not produce spores, and are non-motile and catalase-negative. Cultivated on agar, they produced small and moderate whitish lush colonies with  $\alpha$ -hemolysis. Taken from the bottom of the carious cavities before the preparation, they demonstrated curious biochemical properties.

*L. mesenteroides* alone can not get energy from oxidative phosphorylation, as it does not contain tricarboxylic acids cycle. Instead, these bacteria gain energy by fermenting sugars – fructose, xylose, lactose, maltose, sucrose, glucose, salicin, insulin, galactose, mannitol, trehalose, and producing lactic acid, ethanol, and carbon dioxide [12]. They can synthesize dextran, a polysaccharide, which has significant adhesive properties, by using sucrose as the main substrate. This property is directly proportional to the amount of sucrose in the culture medium [14].

## CONCLUSION

As the consumption of refined carbohydrates in the form of processed grains, soft drinks, sweeteners, and refined flours has increased, especially in developed countries, this can suggest the increasing prevalence of caries in all age groups [15]. It is not ruled out that species of oral microflora may change as well as their role in the development of pathological processes, including tooth decay. The meticulous studying of the microorganisms, isolated from carious cavities in patients with acute profound caries by automatic bacteriological analyzer Vitek - 2 Systems bioMérieux (France) and findings on their biochemical properties allow us to conclude that *Kocuria rosae*, *Kocuria kristinae*, *Leuconostoc mesenteroides* are among microorganisms making up of microflora of carious cavities under acute profound caries of classes 1 and 2 by G. V. Black and are directly uninvolved in the development of caries process.

## REFERENCES:

1. Skochko OV, Vesnina LÉ, Bobrova NA, Shlykova OA, Mamontova TV, Izmailova OV, Kaïdashev IP. Quantitative analysis of individual groups of microorganisms, extracted from atherosclerotic lesions in the coronary arteries in patients depending upon ASP299GLY polymorphism of TLR4 gene. *Lik Sprava*. 2012 Apr-Jun;(3-4):82-6. Russian.
2. Mishin V.V., Grytsenko L.Z., Shipov D.O., Ananieva M. N. *Probiotics*. – Donetsk. – 2012. – 192p.
3. Altuntas F, Yildiz O, Eser B, Gundogan K, Sumerkan B, Cetin M. Catheter-related bacteremia due to *Kocuria rosea* in a patient undergoing peripheral stem cell transplantation. *BMC Infect Dis*. 2004; 4:62
4. Edmond SM, Wong CL, Lai KT, Chan EC, Yam WC, Chan AC. *Kocuria kristinae* infection associated with acute cholecystitis. *BMC Infect Dis* 2005; 5:60
5. Mousumi Paul, Renu Gupta, Suman Khushwaha, Rajeev Thakur. *Kocuria rosea*: An emerging pathogen in acute bacterial meningitis- Case report. *Journal of microbiology and antimicrobial agents*.- 2015.- 1(1).- P. 4-7.
6. Timothy D. Leathers. Biofilm formation by strains of *Leuconostoc citreum* and *L. mesenteroides*. *Biotechnol Lett* (2011) 33:517–523
7. Szczepa I. Occurrence and number of bacteria from genera *Micrococcus*, *Kocuria*, *Nesterenkonia*, *Kytococcus* and *Dermacoccus* on human skin and mucous membranes/ I. Szczepa // *Medycyna doświadczalna i mikrobiologia*.- 2003.- 55(1):67-74.
8. Ricard J. Lamont, Robert A. Burne, Marilyn S. Lantz, Donald J. LeBlanc. *Oral microbiology and immunology*. Washington, D.C.- 2010.- P. 502.
9. Petrushanko TA, Chereda VV, Loban' GA. Role of oral cavity colonization resistance in dental caries development. *Stomatologiya (Mosk)*. 2013;92(1):43-5. Russian.
10. Stackebrandt E, Koch C, Gvozdiak O, Schumann P. Taxonomic dissection of the genus *Micrococcus*: *Kocuria* gen. nov., *Nesterenkonia* gen. nov., *Kytococcus* gen. nov., *Dermacoccus* gen. nov., and *Micrococcus* Cohn 1872 gen. emend. *Int J Syst Bacteriol* 1995; 45: 682–692
11. B. Behera, V. Naik, P. Mathur, D. Agrawal. Identification of *Kocuria rosea* by Vitek 2 GP Card. *The Internet Journal of Medical Informatics*. -2007.- Volume 3.- Number 2.
12. Ahmetova L.I., Perevalova E.Ju., Rozanova S.M. Bakterii roda *Leuconostoc*: klinicheskoe znachenie, identifikacija, chustvitel'nost' k antibiotikam. *KMAH*.- 2000.- T. 3, # 1.- S. 10-15.7.
13. Funke G, Funke -Kissling P. Performance of the new Vitek 2 GP card for identification of medically relevant Gram-positive cocci in a routine clinical laboratory. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43:84-88.
14. Vedjashkina, T. A. Poluchenie adgezivnykh materialov iz othodov pishhevoj promyshlennosti putem mikrobiologicheskogo sinteza: avtoref. dis. na soisk. uchen. step. kand. biol. nauk (03.00.23). Mordovskij gosudarstvennyj universitet im. N.P. Ogareva. – Saransk. – 2007. – 120p.
15. P. D. Marsh, M. V. Martin, M. A. O. Lewis, D. Williams. *Oral microbiology*, 5th Edition. Churchill Livingstone.- 2009.- 232p.

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Mariia Faustova**

Higher State Educational Establishment of Ukraine  
“Ukrainian medical stomatological academy”,  
Shevchenko st.23, 36011 Poltava, Ukraine  
tel.: +380666192820  
e-mail.: mashafaustova@ukr.net

**Nadeslano:** 20.06.2016

**Zaakceptovano:** 20.01.2017



## MONITORING OF AWARENESS LEVEL IN DISPENSARY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

### MONITOROWANIE STOPNIA ŚWIADOMOŚCI U PACJENTÓW W OPIECE AMBULATORYJNEJ LECZONYCH Z POWODU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO

Vladyslav Smiianov<sup>1</sup>, Izabela Witczak<sup>2</sup>, Olga Smiianova<sup>1</sup>, Lesia Rudenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>SUMY STATE UNIVERSITY, SUMY, UKRAINE

<sup>2</sup>WROCLAW MEDICAL UNIVERSITY, WROCLAW, POLAND

<sup>3</sup>THE SCIENTIFIC MEDICAL JOURNALS PUBLISHER ALUNA, KONSTANCIN-JEZIORNA, POLAND

#### ABSTRACT

**Introduction:** Results of monitoring of awareness level in dispensary patients with arterial hypertension (AH) are given in the article.

**The objective** of the study was to investigate awareness level of dispensary patients with hypertension in Sumy as for the course of their disease, implementation of preventive measures, diagnosis and treatment, and to use the obtained information in the process of management of healthcare quality.

**Materials and methods:** The results of close-ended questionnaires were used in the capacity of materials. A total of 2019 patients were surveyed.

**Results:** Despite the high level of patients' awareness of AH course and possible complications, the survey showed insufficient level of their own responsibility for their health.

**Conclusions:** The main reasons for poor adherence to doctor's recommendations are forgetfulness, lack of time, reluctance.

Measures were developed to increase awareness level in patients with AH by means of strengthening awareness-raising activities and communications, as well as creation and implementation of effective targeted health-and-social programs.

**KEY WORDS:** Monitoring, arterial hypertension, awareness-raising activities, effective targeted health-and-social programs.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 299-305

#### INTRODUCTION

In 2016 over 12 million of adult patients with essential hypertension (32.2%) were registered in Ukraine. In 2006-2016 morbidity and prevalence of this disease increased almost threefold. During 2015-2016 the level of primary disablement among adult population increased by 20%, while the population of working age increased by 16.7%.

Most patients with AH receive treatment in outpatient healthcare facilities. World experience generalized by WHO suggests that early diagnosis, measures of primary and secondary prevention, timely prescribed adequate medical therapy, and involving a patient and his family into the process of treatment inhibit progression of the disease, reduce the risk of complications, improve quality of life and maintain capacity for work [1, 2, 3]; it means that AH is a controlled disease and its course depends on the patient's awareness of preventive measures.

In the US, according to the results of the studies it was found that, despite the high (70%) awareness of patients with hypertension and continuous treatment (59%), only about 30% of patients effectively control blood pressure [4]. In most other countries the situation is even worse, reflecting the known "Rule of Halves" ( $1/2 \times 1/2 \times 1/2 = 1/8$ ): only 1/8 of patients with AH have their disease diagnosed, treatment prescribed and the target blood

pressure reached [5]. In Italy, to identify the willingness of physicians and patients to follow advanced recommendations as for AH treatment, 1,255 doctors and 4,612 patients were questioned. Willingness of patients to undergo treatment, understanding of the need for continuous treatment, implementation of all doctor's recommendations, degree of control (self-control) over blood pressure and satisfaction with treatment – all these issues were studied [5].

Thus, monitoring of patients' awareness as a tool for quality management is the requirement of social efficiency of medical care [6].

Many researches dedicated their works to monitoring the willingness of hypertensive patients to undergo treatment: S. A. Jefimenko [7], E. Ambrosioni [5], J. R. Banegas [8], W. J. Elliott [4], Lip Ping Low [9]. Still the influence of information obtained by means of monitoring on the decision-making in the area of healthcare quality is under investigated.

#### THE AIM

The objective of the study was to investigate awareness level of dispensary patients with hypertension in Sumy as for the course of their disease, implementation of preventive measu-

**Table I.** Morbidity rate of circulatory system diseases (per 100,000 population)

	Overall morbidity rate among adult population			Morbidity rate among people of working age		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Morbidity rate (Sumy)	4026,24	4349,15	4558,32	2560,23	3023,70	3024,65

**Table II.** The number of patients with essential hypertension, who undergo follow-up monitoring (per 100,000 population)

	Overall rate among adult population			Rate among people of working age		
	2014	2015	2016	2014	2015	2016
Rate (Sumy)	25175.01	25647.02	25943.33	12236.92	12485.57	13119.18

**Table III.** Primary disability registration in Sumy (per 10,000 population)

	Rate in Sumy	
	2015	2016
Circulatory system diseases	10.7	9.1
Essential hypertension	0.4	0.5

res, diagnosis and treatment, and to use the obtained information in the process of management of healthcare quality.

## MATERIALS AND METHODS

In the capacity of materials for monitoring of awareness level in dispensary patients with AH we used the results of close-ended questionnaires. The study was conducted in January 2017. The interviewers were interns and senior students of the Medical Institute of Sumy State University, who together with a district nurse visited dispensary patients at their place of residence. Along with the questioning, they measured blood pressure, had a conversation with the patients and their families about modifications of their lifestyle, risk factors and possible complications of the disease. The survey showed awareness of dispensary patients as for the disease course and following diagnostic and therapeutic measures in 2016. The obtained results were processed using OCA-program.

A total of 2019 patients were surveyed: men – 29.21%, women – 70.79%; age distribution: 18-34 years – 7.23%, 35-59 years – 29.93%, 60 years and older – 62.84%.

## RESULTS AND DISCUSSION

The prevalence of circulatory system diseases in Sumy increased by 3.00% in 2016 as compared to 2015. In individuals of working age this parameter increased by 3.7% in 2016 as compared to 2015. The prevalence of circulatory system diseases in Sumy equaled 63,932.26 per 100,000 population in 2016; 62,119.96 – in 2015; 61,356.18 – in 2014. Among those of working age this parameter equaled: in 2016 – 23,744.27; in 2015 – 22,903.57; in 2014 – 21,721.63. The morbidity rate of circulatory system diseases in Sumy increased by 4.8% in 2016 as compared to 2015. As for individuals of working age, the morbidity rate of circulatory system diseases remained at the level of 2015 (Table 1).

Diseases of the circulatory system rank first in the

structure of total mortality in Sumy, and equaled 66.50% in 2016. Among working-age individuals this parameter reaches 32.60 %.

Mortality rate due to circulatory system diseases in Sumy equaled 6.7 per 1000 population in 2016; 7.9 – in 2015; 8.5 – in 2014. The prevalence of essential hypertension in Sumy increased by 4.50% in 2016 as compared to 2015. In working-age people this parameter increased by 10.20% as compared to 2015. In 2016 the prevalence of essential hypertension in Sumy equaled 28,849.56 per 100,000 population; in 2015 – 13,644.77; in 2014 – 27,348.64. Among working-age people the figures were as follows: in 2016 – 15,038.11 per 100,000 population; in 2015 – 13,644.77; in 2014 – 13,189.03.

The morbidity rate of essential hypertension in Sumy increased by 17.10% in 2016 as compared to 2015. In working-age people this parameter increased by 17.90% in 2016 as compared to 2015. Thus, in 2016 the morbidity rate of essential hypertension in Sumy equaled 2182.82 per 100,000 population; in 2015 – 1863.24; in 2014 – 1644.50. Among working-age people the figures were as follows: in 2016 – 1658.87; in 2015 – 1406.62; in 2014 – 1090.92. In Sumy the number of patients with essential hypertension, who undergo follow-up monitoring, increased by 1.20% per 100,000 population as compared to 2015; for those of working age this parameter increased by 5.10% (Table 2). Table 3 demonstrates data on being registered as a disabled person for the first time in Sumy, in 2016. In 2016 in Sumy there was a decrease in primary disability registration due to circulatory system diseases by 15.00%; the rate of primary disability registration due to essential hypertension increased by 19.50%.

Processing and analysis of the information obtained during the monitoring showed that  $87.96 \pm 1.44\%$  of respondents have sphygmomanometers. Most respondents monitor their blood pressure. Thus,  $63 \pm 2.14\%$  of patients monitor their blood pressure constantly;  $28.97 \pm 2.02\%$  do it periodically;  $8.03 \pm 1.20\%$  did not measure it throughout the year.

The high level of advisory support of patients is indicated by the following: the vast majority of respondents ( $96.97 \pm 0.76\%$ ) confirmed that they had been informed in details of their disease at a polyclinic. Pharmacotherapy was prescribed to  $92.96 \pm 1.14\%$  of patients. However, despite the high level of patients' awareness, the survey showed insufficient level of their own responsibility for their health. Only  $47.65 \pm 2.22\%$  of respondents take their medicines regularly;  $33.38 \pm 2.10\%$  do it irregularly;  $19.02 \pm 1.74\%$  do not take medicines at all. The main causes of irregular medication intake, according to the patients, are as following:  $48.34 \pm 2.22\%$  said "I forget";  $27.20 \pm 1.98\%$  pointed at «high cost of medicines»;  $14.06 \pm 1.54\%$  said "I do not want";  $10.40 \pm 1.36\%$  mentioned "ineffectiveness of the medicine».

According to the survey,  $28.97 \pm 2.02\%$  of patients with hypertension had crises within the last year.  $12.03 \pm 1.44\%$  of respondents called a district doctor;  $5.00 \pm 0.98\%$  called in an ambulance;  $10.99 \pm 1.40\%$  underwent hospital treatment.

As for the risk factors, patients referred to: stresses –  $50.96 \pm 2.22\%$ ; increased body weight and hereditary background for hypertension of relations in the first degree –  $21.99 \pm 1.84\%$ ; elevated cholesterol level –  $27.98 \pm 2.00\%$ ; lack of physical activity –  $15.00 \pm 2.58\%$ ; tobacco smoking –  $12.97 \pm 1.50\%$  (total percentage exceeds 100%, because patients could indicate several risk factors).  $75.97 \pm 1.90\%$  of patients mentioned a concomitant pathologic process.

During 2016,  $41.96 \pm 2.20\%$  of dispensary respondents visited a district physician more than two times;  $10.10 \pm 1.34\%$  did it twice;  $16.09 \pm 1.64\%$  – only once;  $31.94 \pm 2.08\%$  – have never visited the doctor within the year. Most respondents had laboratory tests in 2016:  $61.86 \pm 2.16\%$  of respondents had their cholesterol level controlled and complete blood count performed;  $53.98 \pm 2.22\%$  underwent common urine analysis;  $45.96 \pm 2.22\%$  were analysed for their level of glucose;  $32.98 \pm 2.10\%$  had their creatinine level checked. As for instrumental examinations, in 2016 electrocardiography was performed in  $87.96 \pm 1.44\%$  of dispensary patients with hypertension; photofluorography – in  $74.98 \pm 1.92\%$ ; ultrasound – in  $66.96 \pm 2.10\%$ . Professional medical advice was provided to patients as follows: cardiologist consulted  $83.06 \pm 1.66\%$  of subjects; ophthalmologist –  $46.95 \pm 2.22\%$ ; neurologist –  $44.97 \pm 2.22\%$ ; endocrinologist –  $38.98 \pm 2.18\%$ ; urologist –  $21.00 \pm 1.82\%$ ; nephrologist –  $5.99 \pm 1.06\%$ ; cardiovascular surgeon –  $16.00 \pm 1.64\%$ .

$83.95 \pm 1.64\%$  of patients receive information about their disease from a family doctor;  $44.97 \pm 2.22\%$  – from medical attendants;  $16.98 \pm 1.68\%$  – through newspapers and television;  $10.00 \pm 1.34\%$  – from friends (total percentage exceeds 100%, because patients could indicate several sources of information).

While visiting,  $65.13 \pm 2.12\%$  of patients had high blood pressure;  $91.23 \pm 1.26\%$  of respondents noted awareness of the state program on antihypertensive drugs supply.  $90.88 \pm 1.28\%$  of the subjects indicated that they were prescribed

medications for hypertension with partial reimbursement of prescription charges, while  $37.24 \pm 2.08\%$  of patients did not use these prescriptions for the purpose intended. The main reasons for this situation, according to the patients, were: "I forget" –  $66.66 \pm 2.10\%$ ; «I do not have time for that» –  $13.72 \pm 1.54\%$ ; "I take other medicines» –  $19.62 \pm 1.7\%$ .

However, despite the high level of patients' awareness of AH course and possible complications ( $97.18 \pm 0.74\%$ ), the survey showed insufficient level of their own responsibility for their health.

## CONCLUSIONS

1. Dispensary patients with AH in Sumy are aware of the disease course, preventive measures and risks.
2. The main reasons for poor adherence to doctor's recommendations are forgetfulness, lack of time, reluctance.
3. In addition to standard methods of prevention, a system of permanent reminders for patients as for the need of hypertension control, treatment, healthy lifestyle should be developed and implemented.

Based on the results of monitoring, the following suggestions were formed:

- 1) developing and implementing reminder technologies that presuppose phone calls to dispensary patients performed by nursing staff or medical students once a week in order to remind the former of a preventive visit to the clinic, of necessity for regular drugs intake, or of control for blood pressure and necessity to obtain medical advice;
- 2) developing and providing all hypertensive patients with Observation Book for Arterial Hypertension, which includes the elements (sections) such as: diary for self-control of AH, memory card of risk factors and preventive measures, dietary recommendations as for choosing the right foods, diary for self-control of taking drugs;
- 3) developing proposals as for creation of SMS reminder program;
- 4) enhance awareness-raising activities concerning the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine "On implementation of the pilot project as for introducing state regulation of prices for medicines to treat people with essential hypertension" among general public, involving assistance of the media, round table discussions and so on.

Prospects for further research in this area lie in development and implementation of a system for monitoring patients' opinion as a tool to improve healthcare quality and ensure the implementation of the 9th essential public health operation, established by WHO: awareness-raising activities (advocacy), advocacy communication and social mobilisation for health [2].

## REFERENCES

1. Bohatyriova RV. Shchorichna dopovid' pro stan zdorovya naselennya Ukrainy ta sanitarno-epidemichnu sytuatsiyu [Annual report on the state of health of Ukrainians and sanitary-epidemic situation]. Kyiv; 2012.

2. Health 2020: policy framework and strategy. Sixty-second session. EUR/RC62/8. Malta: WHO Regional Committee for Europe. 10-13 Nov, 2012.
3. Cardiovascular diseases. WHO fact sheet № 317. 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/index.html>. Assessed 12 Nov 2013.
4. Elliott WJ. The economic impact of hypertension. *J Clin Hypertens*. 2003;5:3–13.
5. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *Hypertension*. 2001;19(3):33–40.
6. Smiiianov VA, Tarasenko SV. [Tools and methods of healthcare quality management: conditions and application features in the process of reforming of healthcare system in Ukraine]. *Skhidnoyevropeyskyi zhurnal hromadskoho zdorovya*. 2013;1:51–57.
7. Yefimenko SA. Medico-sociological monitoring as a tool of modern technologies in the management of patients health. *ESM*. 2007. <http://ecsocman.hse.ru/text/16207043>. Assessed 12 Nov 2012.
8. Banegas JR, Dallongeville J, Banegas JR. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;17(32):2143–2152.
9. Lip Ping Low. Comment on the article “Insufficient control of blood pressure in elderly patients”. *International trends in hypertension research*. 2000;10:13–14.

---

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Vladyslav A. Smiiianov**

Sumy State University, 2 Rimsky-Korsakov,  
40007 Sumy, Ukraine  
tel.: +380542648342  
e-mail: v.smiiyanov@med.sumdu.edu.ua

**Nadesłano:** 20.03.2017

**Zaakceptowano:** 05.05.2017



## DETERMINE THE EFFECTIVENESS OF LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH CORONARY HEART DISEASE

### OCENA SKUTECZNOŚCI TERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ U PACJENTÓW Z PRZEWLEKłą OBTURACYJNą CHOROBA PŁUC I CHOROBA NIEDOKRWIENNą SERCA

Vyacheslav Zhdan, Galina Khaymenova, Lyudmila Shilkina, Daria Martynyuk, Marina Babanina, Tatyana Mamontova  
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE, "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** In complex treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with ischemic heart disease (IHD) more and more attention is drawn to pleiotropic effect of statins.

**The aim** of our researches became determining the effectivity of utilization of rosuvastatin (CRESTOR®, IPR PHARMACEUTICALS, Inc.) in complex treatment of COPD combined with IHD.

**Materials and methods:** Basing on pulmonology department of Poltava regional clinical hospital, 30 patients with COPD combined with IHD have been examined (stable effort angina FC II) aged from 51 to 67 y.o. (average age was  $57,03 \pm 3,51$ ). The patients were divided into two age compatible groups. Patients of the main group ( $n = 15$ ) underwent regular COPD and IHD treatment, addind 20 mg of rosuvastatin per night. The observed group ( $n = 15$ ) didn't receive rosuvastatin.

The examination of patients was held before and half year of treatment, included the estimation of respiratory symptoms of the disease, the degree of intensity of dyspnea (Medical Research Council Dyspnea Scale). The tolerance to physical exercise was studied with 6 minute walking test. The cholesterine level, HDL, LDL, function of ventilation have been tested as well. The average frequency of aggravations during the year was estimated through retrospective examination of anamnesis.

**Results:** After the treatment the improvement of clinical state has been noticed at both groups due to decrease of intensity of respiratory symptoms of the disease, such as cough, amount of expectoration, dyspnea and also increase of tolerance to physical exercise and improvement of laboratory-instrumental indexes. Though the patients of the main group were noticed to have significantly less amount of expectoration and cough. The distance covered in 6 minutes was positively longer ( $p < 0,05$ ).

It has to be noted that the patients of the main group had positive decrease of wheezing after treatment, due to increase of FEV1, GI ( $p < 0,05$ ). Also, the positive decrease of general cholesterine in blood took place, along with triglyceride and LDL, and increase of HDL ( $p < 0,01$ ). The retrospective studying of the anamnesis revealed that the frequency of arrogations during the year was 1-2 times a year ( $1,6 \pm 0,48$ ).

**Conclusions:** Including rosuvastatin into the treatment scheme allows to decrease and stabilize the main clinical symptoms of this constellation of diseases, improving the quality of life, reduce the frequency of exacerbations.

**KEY WORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, rosuvastatin, pleiotropic effect.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 303-305

#### INTRODUCTION

Today doctors are increasingly facing the so-called co-morbid course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and ischemic heart disease (IHD), which is accompanied with the syndrome of mutual burdening and development of the "vicious circle", which leads to deterioration of COPD and has a negative impact on the effectiveness of basic treatment. Taking into account these circumstances, the considerable attention is paid to treatment of co-morbidities in the international consensuses and protocol of patients with COPD [5].

Most confirmed hypotheses consist in the fact that in such an association diseases are connected with common risk factors (active or passive smoking, adverse environmental conditions, respiratory tract infections) which cause chronic

systemic inflammation by acting on vascular endothelial cells, airway epithelium, lung parenchyma [6].

The use of basic medications for the treatment of COPD, such as inhaled corticosteroids, has a pronounced anti-inflammatory effect on both the local and systemic levels, and it does not ensure the complete elimination of inflammation [3, 7].

Taking into account the common risk factors and pathogenetic mechanisms in development of both diseases, increasing attention has been paid to the use of statins in treatment of COPD. This group of medications except the main one – of lipid-lowering action, has pleiotropic (anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant) effects, influencing not only the condition of the vascular wall, but also the diseases of respiratory system [2, 4]. Under the influence

**Table I.** Clinical and instrumental indicators in patients with COPD of B group in the combination with IHD, FC II

Indicators	the I group (main)		group II (control)	
	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment
Cough (scores)	2.2±0.13	1.75±0.05*#	2.3±0.13	1.9±0.06*
Sputum (scores)	2.32±0.17	1.61±0.06*#	2.4±0.16	1.78±0.07*
Breathlessness (scores)	2.33±0.12	1.73±0.10*	2.27±0.11	1.82±0.10*
6-minute test (m)	411.47±20.57	468.17±19.35*	409.20±20.46	453.47±18.58
FEV <sub>1</sub> , %	56.23±3.01	66.57±3.27*	55.51±2.98	62.8±3.02
GI	62.7±3.76	74.1±3.61*	63.33±3.8	70.26±3.51

\* ( $p < 0.05 - p < 0.001$ ) significant difference of indicators in the dynamics of treatment;

# ( $p < 0.05$ ) significant difference of indicators between the groups after treatment.

**Table II.** Lipid profile indicators in patients with COPD of B group in the combination with IHD, FC II

Lipid profile indicators	the I group (main)		group II (control)	
	Before treatment	After 6 months of treatment	Before treatment	After 6 months of treatment
Cholesterol	5.88±0.35	4.20±0.25*#	5.77±0.35	5.75±0.35
Triacylglycerol	2.17±0.11	1.68±0.08*#	2.14±0.11	2.16±0.08
LDL	3.38±0.20	2.43±0.15*#	3.25±0.20	3.23±0.19
HDL	0.95±0.05	1.16±0.06*	1.06±0.05	1.05±0.05

\*( $p < 0.01 - p < 0.001$ ) significant difference of indicators in the dynamics of treatment;

#( $p < 0.001$ ) significant difference of indicators between the groups after treatment.

of statins, a decrease in the level of systemic inflammation markers and C-reactive protein (CRP) occurs, by means of reducing the production of interleukin-6 [1, 8].

The results of randomized multicenter studies demonstrated that statin therapy in high doses reduces the risk of mortality in patients with COPD, decreases exacerbations and slows the processes of emphysema development [9, 10].

Statins have pleiotropic effects, most of which, in our opinion, with this constellation of diseases, is anti-inflammatory.

Thus, the use of statins in treatment of COPD combined with ischemic heart disease requires further study.

## THE AIM

The aim of the research is to investigate the clinical efficacy of the use of rosuvastatin (CRESTOR®, IPR PHARMACEUTICALS, Inc.) in treatment of COPD combined with ischemic heart disease.

## MATERIALS AND METHODS

We examined 30 patients with COPD of B group combined with ischemic heart disease (stable exertional angina of FC II) aged from 51 to 67 (average age was 57.03±3.51) who were hospitalized in the Pulmonology Department of Poltava regional clinical hospital named after M.V. Sklifosovsky. The study was carried out at the Research Institute for Genetic and immunological bases of pathology and pharmacogenetics higher state educational institution of Ukraine "Ukrainian Medical Dental

Academy" (HSEIU "UMCA"). The average duration of COPD in examined patients was between 10 and 15 years.

The diagnosis of COPD was established in accordance with the order of the Ministry of Public Health of Ukraine No 555 as of 06.27.2013 and the provisions set forth in the document GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). IHD diagnosis was verified on the basis of clinical picture, medical history, ECG, and a six-minute walk test (SMWT).

According to the aim of the study, all patients were divided into two groups. Patients were selected based on the "case-control" method, so that the groups were comparable in terms of age, COPD group, FC of stable angina.

Patients of the main groups ( $n = 15$ ) received COPD protocol therapy, namely 25 µg of serevent by two inhalations twice a day; if necessary, 0.4 g of aerofillin twice a day, 0.3 g of ambroxol twice a day. The protocol treatment of IHD included isosorbide-dinitrate at a dose of 20-40 mg / day, cardiomagnil at a dose of 75 mg / day, 10 mg of rosuvastatin. Patients of the control group ( $n = 15$ ) did not take rosuvastatin.

Patients were examined before and 12 days after treatment, therapy included the assessment of respiratory symptoms on a scale from 0 (no symptoms) to 3 (considerably severe symptoms). The degree of dyspnea was assessed using a modified scale of dyspnea (shortness of breath), MRC (Medical Research Council Dyspnoea Scale). Exercise tolerance was studied by a six-minute walk test (SMWT), which was conducted according to standard procedures.

The distance that a patient covers over the period 6 minutes was taken into account. The level of cholesterol, LDL, HDL was determined. The respiratory function was defined: FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in the 1st second), FEV<sub>1</sub> / FVC – Gaensler index (GI), Tiffeneau index modification FEV<sub>1</sub> / VC.

The average frequency of exacerbations during the previous year has been evaluated by a retrospective study of medical history.

Statistical analysis was performed using Excel 7.0 editor. The results are given in the tables as the arithmetic average  $\pm$  standard deviation ( $M \pm m$ ). In order to evaluate the differences in performance as compared with the original data, Student's t-test was used. A significant difference was considered with the error probability  $p < 0.05$ .

## RESULTS AND DISCUSSION

After the treatment of patients in both groups, the improvement in clinical status was detected due to decreased severity of respiratory symptoms: cough, sputum, dyspnea, as well as increased exercise tolerance and improved laboratory and instrumental performance.

It was noted that regression of the respiratory symptoms in the main group of patients was more manifested in the comparative analysis of clinical symptoms between the groups. Thus, the patients of the main group had statistically significant decrease in the intensity of cough and quantity of sputum than patients in the control group ( $p < 0.05$ ).

Furthermore, the pattern has been observed in the analysis of tolerance to physical activity between these groups of patients. After treatment patients had the increased tolerance to physical activity, but the patients of group II did not have a substantial nature of this condition, whereas the patients of the main group had significantly higher index ( $p < 0.05$ ).

It should be noted that in patients of the main group after 6 months of treatment there was significant reduction of wheezing by means of increased FEV<sub>1</sub> and GI ( $p < 0.05$ ).

Having analyzed the lipid levels in patients from the main and control groups before and after treatment, the significant difference was observed. Thus, after treatment in patients of the main group, as one can see from Table 2, there was a significant reduction in blood levels of total cholesterol, triglycerides, LDL and increase in HDL ( $p < 0.01$ ).

When assigning means rosuvastatin were observed serious adverse events, which demanded its cancellation or destination other medicines to reduce side effects.

The retrospective study of the case history ( $1.6 \pm 0.48$ ) revealed that the frequency of exacerbations in the past year was observed from 1 to 2 times per year.

## CONCLUSIONS

1. Inclusion of rosuvastatin in the comprehensive treatment of patients with COPD in combination with IHD can reduce and stabilize the main clinical manifestation of this

constellation of diseases through its pleiotropic action, most of which is anti-inflammatory.

2. When assigning means rosuvastatin were observed serious adverse events, which demanded its cancellation or destination other medicines to reduce side effects.
3. The frequency of exacerbations of COPD in patients with cardiovascular pathology with the use of statins is significantly reduced; thereby the quality of patients life is improved.

## REFERENCES

1. A.V. Vahnenko.: *Sovremennyye podhodyi lecheniya hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih s sputstvuyushey hronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu. Svit meditsini ta biologiy*, 2013, № 3, 70-73.
2. M. M. Potiazhenko, N. O. Liulka, H. S. Khaymenova, T. V. Dubrovinska, Iu. V. Teslenko.: *Potiazhenko M.M. Suchasni metody likuvannia ishemichnoi khvoroby sertsia Potyazhenko. VDNZU «UMSA», TOV «Firma» Tekhservis*, 2016. 103.
3. L. N. Pristupa, N. A. Murenets, V. M. Dominas, N. N. Kirichenko.: *Klinicheskaya i protivovospalitel'naya effektivnost primeneniya atorvastatina v kompleksnom lechenii bolnykh hronicheskimi obstruktivnymi zabolevaniyami legkih. Zhurnal klinicheskikh ta eksperimentalnykh medicheskikh doslidzhen*, 2013, Tom 1. – 4 (5s.), 461-465.
4. E. I. Samorukova, V. S. Zadionchenko, T. V. Adasheva, Yu. V. Malinicheva, M. V. Sinkin.: *Pleiotropnyye efektyi rozuvastatina u bolnykh hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih. Lechaschiy vrach*, 2013, 7, 103-107.
5. G. S. Khaymenova.: *Suchasni metodi terapiyi poednannoyi patologiyi. Materiali Vseukrayinskoyi naukovy-praktichnoyi konferentsiyi «Medichna nauka v praktiku ohoroni zdorov'ya», m. Poltava, 20 listopada 2015r.*, 32-33.
6. A. I. Yachnik, A. S. Svintsitskiy, S. V. Shuper.: *Hronichne obstruktyvne zahvoryuvannya legen ta ishemichna hvoroba sertsya: paraleli i perehrestya komorbidnosti. UkraYinskiy pulmonologichniy zhurnal*, 2014, 4, 38-42.
7. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dys-lipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.*, 2014, 32(14), 1769-1818.
8. S. Jerwood, J. Cohen.: *Unexpected antimicrobial effect of statins. J Antimicrob Chemother*, 2014, 61 (12), 362-364.
9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet.*, 2015, 376, 1670-1681.
10. The AIM-HIGH Investigators. *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med.*, 2014, 365, 2255-2267.

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Galina Khaymenova**

Higher State Educational Establishment of Ukraine

“Ukrainian Medical Stomatological Academy”

Street Shevchenko, 23 city, 36011 Poltava, Ukraine.

e-mail.: g\_haymenova@mail.ru

**Nadeslano:** 5.01.2017

**Zaakceptovano:** 19.04.2017

## CAŁOŚCIOWA OCENA SAMOPOCZUCIA PSYCHICZNEGO PACJENTÓW ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM PO ZASTOSOWANIU ZABIEGÓW FIZJOTERAPEUTYCZNYCH. CZĘŚĆ 2

### THE OVERALL ASSESSMENT OF PSYCHOLOGICAL WELL – BEING OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AFTER THE APPLICATION OF PHYSICAL THERAPY. PART 2

**Anna Kubsik-Gidlewska, Robert Klimkiewicz, Paulina Klimkiewicz, Katarzyna Janczewska, Agnieszka Jankowska, Tomasz Nowakowski, Marta Woldańska-Okońska**

KLINIKA REHABILITACJI I MEDYCYNY FIZYKALNEJ, KATEDRA NEFROLOGII I NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO, UNIWERSYTET MEDYCZNY, ŁÓDŹ, POLSKA

#### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą, demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, której skutkiem jest postępująca niepełnosprawność. Choroba obniża jakość życia chorych, zmienia ogólne postrzeganie zdrowia, a także wpływa na ograniczenie pełnienia ról z powodu problemów emocjonalnych.

**Cel pracy:** Ocena wpływu zastosowanych metod rehabilitacji na poprawę zdrowia psychicznego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a także na zmianę poszczególnych parametrów wchodzących w skład całościowej oceny zdrowia psychicznego.

**Materiał i metody:** Badania przeprowadzono w latach 2010–2014 w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej w Łodzi. Grupę badaną stanowiło 120 chorych na stwardnienie rozsiane. Pacjentów zakwalifikowano do 4 grup badanych, w I zastosowano laseroterapię, w II – laseroterapię i magnetostymulację, w III – kinezyterapię, a w IV – magnetostymulację. Badania zostały przeprowadzone trzy razy. Do oceny jakości życia użyto Kwestionariusza Jakości Życia (MSQOL-54), analizie poddano całościową ocenę zdrowia psychicznego.

**Wyniki:** Poprawa w zakresie badanych parametrów całościowej oceny jakości zdrowia psychicznego pozwoliła na uzyskanie lepszego ogólnego samopoczucia psychicznego. Zaobserwowano różnicę istotną statystycznie na poziomie  $p < 0,001$ , pomiędzy badanymi grupami w 4/5 badanych parametrów, nie wykazano różnic istotnych statystycznie przy ocenie funkcji poznawczych. Największą poprawę zaobserwowano w grupie II oraz w grupie IV.

**Wnioski:** W badaniu potwierdzono skuteczność zabiegów fizykalnych, takich jak promieniowanie laserowe i magnetostymulacja. Synergizm działania obu metod, dzięki działaniu biologicznemu, pozwala na wywołanie zjawiska histerezy biologicznej, co skutkuje utrzymywaniem się efektów terapii po zaprzestaniu rehabilitacji. Zastosowanie klasycznej kinezyterapii nie pozwala uzyskać efektów długotrwałych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** stwardnienie rozsiane, zaburzenia poznawcze, depresja, jakość życia

#### ABSTRACT

**Introduction:** Multiple sclerosis is a chronic demyelinating disease of the central nervous system, which results a progressive disability. The disease reduces the quality of life of patients, changes the general health perceptions, and also limits performing social roles because of emotional problems.

**The aim:** Evaluation of the impact of the methods of rehabilitation to improve the mental health of patients with multiple sclerosis, and also to change individual parameters included in the overall assessment of mental health.

**Material and methods:** The study was conducted in 2010–2014 at the Department of Physical Medicine and Rehabilitation in Lodz. The study included 120 patients with multiple sclerosis. Patients were classified into 4 test groups: in the first was used the laser, in the second – laser and magnetostimulation, in the third – kinesiotherapy, and in the fourth – magnetostimulation. The tests were carried out three times. To evaluate the quality of life was used Quality of Life Questionnaire (MSQOL-54), analyzed the overall assessment of mental health.

**Results:** The improvement in a range of parameters, an overall assessment of the quality of mental health has allowed to get a better overall psychological well-being. There was observed a statistically significant difference at the level of  $p < 0.001$  between groups in 4/5 investigated parameters, statistically significant differences weren't observed at the evaluation of cognitive functions. The greatest improvement was observed in Group II and Group IV.

**Conclusions:** In the examination it was confirmed an effectiveness of physical treatment, such a the laser radiation and magnetostimulation. Synergism of both methods in their biological activity, allows for evoke of hysteresis phenomenon, resulting in the maintenance of the treatment effects after cessation of rehabilitation. Applying the classical kinesiotherapy only doesn't allow to get long-term effects.

**KEY WORDS:** multiple sclerosis, cognitive disorders, depression, quality of life



## WSTĘP

Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane jest pojęciem interdyscyplinarnym, obejmującym zarówno stan psychiczny, jak i fizyczny, toteż do jej oceny niezbędna jest ocena stopnia niepełnosprawności. Istnieje korelacja pomiędzy niepełnosprawnością a oceną jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [1]. Celem pracy była ocena wpływu zastosowanych metod rehabilitacji na poprawę zdrowia psychicznego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, a także na zmianę poszczególnych parametrów wchodzących w skład całościowej oceny zdrowia psychicznego. Ponieważ uzyskano korzystne wyniki wykorzystania metod rehabilitacji w innych jednostkach chorobowych, podjęto próbę oceny ich działania na stan psychiczny pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Badacze jako hipotezę przyjęli, że zastosowane metody rehabilitacji wpłyną na poprawę sprawności fizycznej, co przełoży się na poprawę stanu psychicznego, a tym samym ogólnej jakości życia.

Stwardnienie rozsiane (SM – *sclerosis mulitiple*) należy do autoimmunologicznych, przewlekłych i nadal nieuleczalnych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), których szczyt zachorowań obserwuje się u osób pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Jest to okres największej aktywności edukacyjnej czy zawodowej, zatem diagnoza stanowi często dla wielu ludzi wyrok, który wpływa na życie chorych i ich rodzin. SM, bez względu na przebieg i stopień zaawansowania, obniża jakość życia [2].

Do objawów występujących w obrazie klinicznym SM dotyczących sfery psychicznej zalicza się zaburzenia funkcji poznawczych. Badania neuropsychologiczne dowiodły, że tego typu zaburzenia nie dotyczą tylko chorób degeneracyjnych, lecz występują także w chorobach demielinizacyjnych, takich jak SM. Stwierdza się je u około 40–65% chorych [3]. Do zaburzeń poznawczych zalicza się zaburzenia koncentracji i uwagi, mowy (dysartia), pamięci, dysfunkcje percepcji wzrokowo-przestrzennej, upośledzenie funkcji wykonawczych, niezdolność myślenia abstrakcyjnego oraz spowolnienie psychoruchowe [4]. Zauważa się zmianę nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych w zależności od przebiegu lub czasu trwania choroby, np. w postaci SM wtórnie postępującej (SP-SM – *secondary progressive SM*), objawy są znacznie nasilone w odróżnieniu do postaci przebiegającej z rzutami i remisjami (RR-SM – *relapsing-remitting SM*), gdzie obserwuje się złagodzenie objawów. Zaobserwowano także korelację pomiędzy stanem funkcjonalnym pacjenta a występowaniem zaburzeń poznawczych. U pacjentów z wyższą wartością punktową w skali EDSS według Kurtzkego (*Expanded Disability Status Scale*), czyli w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej, stwierdza się nasilenie zaburzeń poznawczych, głównie w zakresie pamięci oraz percepcji przestrzennej. Podłożem patofizjologicznym zaburzeń poznawczych jest zanik tkanki nerwowej w mózgowiu, głównie w okolicy spoidła wielkiego, ciała modzelowatego oraz płatów czołowych, odpowiedzialnych za kontrolę funkcji poznawczych [5]. Dużą rolę odgrywają także zmiany w części podkorowej mózgu. W części czołowo-podkorowej dochodzi do uszkodzenia drobnych naczyń, co powoduje zaburzenie neuroprzekaznictwa.

Efektom tych zmian w obrazie klinicznym są zespoły depresyjne z objawami podkorowymi [6].

Jednym z objawów obniżających jakość życia chorych z SM jest depresja. Częstość jej występowania u pacjentów waha się od 25 do 75% [7]. Przypuszcza się, że kluczową rolę w etiologii depresji odgrywa autoimmunologiczny proces zapalny w OUN, tzw. cytokinowa teoria depresji, gdy u chorych obserwuje się wzrost poziomu cytokin prozapalnych [8]. Depresja występuje także w następstwie pogarszającego się stanu funkcjonalnego, niepowodzenia leczenia oraz jako wynik odrzucenia społecznego. Depresja nie tylko obniża jakość życia pacjentów z SM, ale przede wszystkim wpływa na przebieg choroby i leczenie [9].

Opisane wyżej objawy świadczą o tym, jak dużym problemem jest stwardnienie rozsiane i jakie może mieć skutki w życiu społecznym. Choroba doprowadza przede wszystkim do niepełnosprawności oraz zaburzeń w sferze psychicznej, w konsekwencji doprowadzając do utraty samodzielności, co wiąże się ze znacznym pogorszeniem jakości życia. Pacjenci borykają się przede wszystkim ze społecznymi następstwami choroby: konieczność zmiany planów życiowych, problemy w związkach, odrzucenie społeczne, zmiana lub utrata pracy czy rezygnacja z własnych pasji. U chorych można zaobserwować także niepokój, nerwowość, stres spowodowany stanem zdrowia oraz obniżenie dobrostanu emocjonalnego, co w konsekwencji wpływa na niską ocenę zdrowia ogólnego [10].

W celu poprawy jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym poddano ich 3-tygodniowej rehabilitacji, podczas której w poszczególnych grupach badanych stosowano ćwiczenia z zakresu kinezyterapii klasycznej oraz promieniowanie laserowe, magnetostymulację, a także promieniowanie laserowe z magnetostymulacją. Ze względu na efekty biologiczne magnetostymulacji i promieniowania laserowego zaobserwowane na poziomie komórkowym i tkankowym, zastosowano je również w terapii stwardnienia rozsianego celem polepszenia stanu funkcjonalnego, a tym samym poprawy jakości życia chorych.

## MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w latach 2010–2014 w Klinice Rehabilitacji i Medycyny Fizycznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej Centralnego Szpitala Weteranów w Łodzi. W badaniu uczestniczyło 120 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku 21–81 lat. Analizę struktury płci przedstawiono w tabeli I.

Pacjentów kwalifikowano do badań na podstawie dokumentacji medycznej, obrazu rezonansu magnetycznego – MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) oraz badań laboratoryjnych potwierdzających rozpoznanie stwardnienia rozsianego. Do badań nie zakwalifikowano pacjentów, których stan funkcjonalny w Rozszerzonej Skali Niewydolności Ruchowej (EDSS) według Kurtzkego oceniono powyżej 7,5 punktu. Byli to pacjenci poruszający się na wózkach, ale niezdolni do samodzielnego przesiadania się na wózek. Pacjentów zakwalifikowanych podzielono losowo na 4

grupy badane, wobec ich uczestników stosowano ćwiczenia z kinezyterapii oraz poszczególne zabiegi fizykalne:

- grupa 1 – 30 pacjentów z SM, u których zastosowano promieniowanie laserowe,
- grupa 2 – 30 pacjentów z SM, u których zastosowano promieniowanie laserowe oraz magnetostymulację,
- grupa 3 – 30 pacjentów z SM, u których zastosowano ćwiczenia z zakresu klasycznej kinezyterapii, ponieważ byli to pacjenci z przeciwwskazaniami do fizykoterapii,
- grupa 4 – 30 pacjentów z SM, u których zastosowano magnetostymulację.

Badania zostały przeprowadzone trzy razy – w dniu przyjęcia pacjenta na oddział rehabilitacji, w dniu opuszczenia oddziału rehabilitacji (po 21 dniach zabiegowych), a także 30 dni po opuszczeniu przez pacjentów Kliniki Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej. Do badania wykorzystano Kwestionariusz MSQOL – 54 (*Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument*), którego autorką jest dr Barbara Vickrey. Kwestionariusz składa się z 52 pytań oceniających zdrowie fizyczne (*physical health*) i zdrowie psychiczne (*psychical health*) oraz 2 pytań dodatkowych dotyczących zmian w stanie zdrowia oraz zadowolenia z funkcji seksualnych [1]. Ze względu na ograniczenia redakcyjne odnośnie objętości publikacji z obszernego opracowania wyników Kwestionariusza MSQOL-54 wybrano do przedstawienia wyniki oceny zdrowia psychicznego, a mianowicie: stres spowodowany stanem zdrowia (HD – *health distress*), ogólną jakość życia (OQL – *overall quality of life*), dobrostan emocjonalny (EWB – *emotional well being*), ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych (RE – *role limitation due to emotional problems*) oraz funkcje poznawcze (CF – *cognitive function*). Niniejsza publikacja jest kontynuacją całościowej oceny jakości życia zdrowia fizycznego przedstawionej w części 1.

Zastosowane procedury terapeutyczne:

1. promieniowanie laserowe o długości fali 650 nm, mocy 50 mW i emisji ciągłej aplikowane wzdłuż przebiegu rdzenia kręgowego na wysokości (C5–Th1-2) oraz (Th12–S5), przykręgosłupowo. Zastosowano laser punktowy 3J/cm<sup>2</sup>;
2. promieniowanie laserowe (jw.) oraz magnetostymulacja w postaci aplikatora – maty, generowane za pomocą urządzenia Viofor JPS System, program M1P2 [1–6];
3. ćwiczenia z zakresu kinezyterapii klasycznej oraz metody neurofizjologiczne tj. PNF i NDT – Bobath;
4. magnetostymulacja w postaci aplikatora – maty o parametrach w/w.

Uzyskane wyniki opracowano statystycznie za pomocą programu Statistica PL 10.1 oraz Microsoft Office 2007, przyjmując poziom istotności  $p < 0,05$ . Zastosowano wielowymiarową analizę statystyczną, test parametryczny – analizę wariancji Test F oraz test nieparametryczny – ANOVA rang Kruskala-Wallisa.

## WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Ze względu na występowanie wielu objawów klinicznych towarzyszących SM oraz postępujący charakter schorzenia, jakość życia chorych jest znacznie obniżona, zarówno

w aspekcie fizycznym, jak i psycho-społecznym. W pracy przeanalizowano wyniki subiektywnej oceny jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym uzyskane na podstawie Kwestionariusza Jakości Życia MSQOL-54. Ze względu na znaczną objętość wyników wchodzących w skład Kwestionariusza MSQOL-54, przedstawiono jedynie wyniki całościowej oceny zdrowia psychicznego i jego składowych (stres spowodowany stanem zdrowia, ogólna jakość życia, dobrostan emocjonalny, ograniczenia w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, funkcje poznawcze). Zaobserwowano zmiany tych parametrów pod wpływem stosowanych zabiegów rehabilitacyjnych.

W badaniu uczestniczyło 120 pacjentów ze stwardnieniem rozsianym w wieku 21–81 lat. Wyższy współczynnik zachorowalności kobiet w stosunku do mężczyzn na stwardnienie rozsiane również ma swoje potwierdzenie w badanej populacji. W każdej z grup większość badanych stanowiły kobiety, co ilustruje wskaźnik struktury płci wyrażony w procentach. Wyniki dotyczące płci badanych zpodziałem na grupy według zastosowanych metod rehabilitacji przedstawia tabela I.

W całościowej ocenie jakości życia psychicznego zaobserwowano poprawę we wszystkich badanych grupach (wyniki przedstawia tabela II), jednak największą poprawę odnotowano w grupie 4 (magnetostymulacja), a najmniejszą w grupie 3 (kinezyterapia). Uzyskano wyniki istotne statystycznie pomiędzy grupą 4 a grupami 1 i 3 ( $p < 0,01$ ). Dodatkowo po III badaniu zanotowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupą 2 a 3 ( $p < 0,05$ ), z lepszym rezultatem w grupie 2 (laser+magnetostymulacja). Analiza statystyczna wykazała, że poprawa następowała stopniowo – pomiędzy I a II badaniem oraz I a III wykazano różnice istotną statystycznie, natomiast nie uzyskano jej pomiędzy II a III badaniem (ilustruje to rycina 1). Należy nadmienić, że w grupie 1, 3, 4 zaobserwowano po badaniu III spadek średnich wartości badanych parametrów. Można tutaj zakładać, że wynika to z ogólnego niepokoju o przyszły stan zdrowia. Efekty terapii w zakresie sfery psychicznej utrzymywały się po zakończonej rehabilitacji tylko w grupie 2 (laser+magnetostymulacja).

Wyniki badań poszczególnych składowych całościowej oceny jakości zdrowia psychicznego w zależności od grupy badanej przedstawiono na rycinach 2–5. Pierwszym parametrem ocenianym przez pacjentów był *stres spowodowany stanem zdrowia*. W badaniu I zaobserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami 1 a 2 ( $p < 0,05$ ), 1 a 4 ( $p < 0,001$ ) oraz 3 a 4 ( $p < 0,01$ ). Najlepszy wynik wyjściowy uzyskano w grupie 4, średnia wartość wyniosła  $50,67 \pm 33,83$  (Me = 30,00). Korelacje pomiędzy tymi samymi grupami zaobserwowano po II badaniu, z utrzymaniem się najlepszego rezultatu w grupie 4. W badaniu III zaobserwowano różnice istotną statystycznie pomiędzy grupą 1 a 4 oraz 3 a 4 ( $p < 0,01$ ). W pozostałych grupach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ). We wszystkich grupach odnotowano spadek badanego parametru po badaniu III, co związane jest najprawdopodobniej z obawami i niepokojem o swój stan zdrowia po opuszczeniu oddziału rehabilitacji oraz o dalszy proces usprawniania.

**Tabela I.** Analiza struktury płci chorych w badanej zbiorowości.

Płeć	Metody rehabilitacji							
	Laseroterapia (Grupa 1)		Laser i Magnetostymulacja (Grupa 2)		Kinezyterapia (Grupa 3)		Magnetostymulacja (Grupa 4)	
	Liczba badanych	Wskaźnik struktury [%]	Liczba badanych	Wskaźnik struktury [%]	Liczba badanych	Wskaźnik struktury [%]	Liczba badanych	Wskaźnik struktury [%]
<b>Kobieta</b>	20	66,67	22	73,33	21	70,00	19	63,33
<b>Mężczyzna</b>	10	33,33	8	26,67	9	30,00	11	36,67
<b>Razem</b>	30	100,00	30	100,00	30	100,00	30	100,00
<b>Analiza statystyczna</b>		<b>Test <math>\chi^2_{\text{Person}}</math> = 0,77 p&gt;0,05 ; Test <math>\chi^2_{\text{NW}}</math> = 0,77 p&gt;0,05</b>						

Drugim ocenianym przez pacjentów parametrem była *ogólna jakość życia*. Składowa ta jest ściśle powiązana ze stanem funkcjonalnym chorych, im bardziej zaawansowany proces chorobowy, tym gorzej pacjenci oceniają swoją ogólną jakość życia. W badanych grupach pacjentów w badaniu wstępnym nie zaobserwowano istotnych różnic. We wszystkich badaniach najlepszy rezultat odnotowywano w grupie 2, gdzie stosowano laseroterapię+magnetostymulację. W badaniu II zaobserwowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupą 1 a 2 ( $p<0,05$ ), z lepszym rezultatem w grupie 2. W badaniu III zaobserwowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupami 1 i 2, lepszy wynik w grupie 2 oraz 1 i 4, lepszy wynik w grupie 4 ( $p<0,05$ ). Analiza statystyczna w grupach wykazała różnice istotne statystycznie w poszczególnych badaniach. Poziom znamienności statystycznej okazał się być bardzo wysoki i wyniósł  $p<0,001$  dla grup 1–4, pomiędzy badaniem I a II oraz I, a III.

Kolejnym parametrem poddanym subiektywnej ocenie pacjentów był *dobrostan emocjonalny*. W badaniu wstępnym zaobserwowano różnice istotne statystycznie pomiędzy grupami 1 i 2 ( $p<0,05$ ), 1 i 4 ( $p<0,001$ ) oraz 3 i 4 ( $p<0,001$ ). Największa wartość punktową stwierdzono w grupie 4 (magnetostymulacja), średnia wartość wyniosła  $65,87 \pm 19,87$  ( $Me = 68,00$ ). Po II badaniu stwierdzono różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupą 1 i 4 ( $p<0,05$ ), z przewagą dla grupy 4, w której stosowano magnetostymulację oraz pomiędzy grupą 3 i 4, z lepszym rezultatem w grupie 4. Poziom znamienności okazał się być bardzo wysoki i wyniósł  $p<0,001$ . W pozostałych grupach nie stwierdzono zależności istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ). W badaniu III również korelacja pomiędzy powyżej wspomnianymi grupami utrzymała się na poziomie  $p<0,05$ . Analiza statystyczna wyników we wszystkich grupach wykazała istotną statystycznie różnicę pomiędzy badaniem I a II. Poziom znamienności okazał się być bardzo wysoki i wyniósł  $p<0,001$ . Równie wysoka okazała się różnica pomiędzy I a III badaniem w grupach 1–3, dla  $p<0,001$ . Zależności tej nie stwierdzono w grupie 4. Nie stwierdzono również istotnej różnicy pomiędzy badaniem I a III w grupach 1–3 ( $p>0,05$ ). Natomiast zależność taką zaobserwowano w grupie 4 ( $p<0,01$ ). Zaobserwowano również

spadek badanego parametru po III badaniu w grupie 1 i 4, tej zależności nie zaobserwowano w grupie 2 i 3 (Ryc. 2–5).

W badaniu oceniono także ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych. We wszystkich ocenianych grupach stwierdzono zmniejszenie ograniczeń wynikających z problemów emocjonalnych. Największą poprawę uzyskano w grupie 4, w której stosowano magnetostymulację. We wszystkich badaniach stwierdzono w tej grupie najwyższą wartość punktową badanego parametru. W badaniu I ( $p<0,05$ ) i II ( $p<0,01$ ) zaobserwowano różnicę istotną statystycznie pomiędzy grupą 3 i 4. W pozostałych grupach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. W badaniu III nie zaobserwowano różnic pomiędzy badanymi grupami ( $p>0,05$ ).

W zakresie oceny *funkcji poznawczych* we wszystkich badanych grupach stwierdzono poprawę funkcji poznawczych, szczególnie po II badaniu. Nie zaobserwowano w żadnym badaniu różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami ( $p>0,05$ ). Po II badaniu uzyskano zarówno w grupie 1, jak i 4 taki sam wynik punktowy, którego średnia wartość wyniosła 65,83. Po badaniu III najlepszy rezultat uzyskano w grupie 2, gdzie średnia wartość analizowanego wyniku wyniosła  $66,17 \pm 25,65$  ( $Me = 60,00$ ). Najgorszy rezultat, zarówno po II, jak i III badaniu uzyskano w grupie 3, w której stosowano kinezyterapię. W grupach 1, 3, 4 zaobserwowano pogorszenie w zakresie funkcji poznawczych; tej zależności nie zauważono w grupie, w której stosowano laser+magnetostymulację.

Poprawa w zakresie pojedynczych parametrów całosciowej oceny jakości zdrowia psychicznego pozwoliła na uzyskanie lepszej ogólnej oceny zdrowia psychicznego. Najlepsze rezultaty zaobserwowano w zakresie:

- ogólnej jakości życia – grupy 2, 4;
- stresu spowodowanego stanem zdrowia, dobrostanu emocjonalnego, ograniczeń w pełnieniu ról wynikających z problemów emocjonalnych –grupa 4;
- funkcji poznawczych – grupa 2.

Wyniki uzyskane we wszystkich badanych grupach pozwalają wnioskować, że stosowane metody terapii wpływają na poprawę stanu funkcjonalnego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, ze znaczącą przewagą synergizmu działania



**Tabela II.** Wyniki oceny całościowej zdrowia psychicznego w badanych grupach na podstawie Kwestionariusza MSQOL – 54.

Ocena zdrowia psychicznego	Metody rehabilitacji			
	Laseroterapia (Grupa 1)	Laser+Magnetostymulacja (Grupa 2)	Kinezyterapia (Grupa 3)	Magnetostymulacja (Grupa 4)
I badanie				
Liczba badanych	30	30	30	30
Mediana	12,62	10,59	7,93	12,62
Średnia arytmetyczna	8,77	10,50	8,48	12,27
Odchylenie standardowe	3,15	4,01	4,06	3,34
Analiza statystyczna	Test Z <sup>1,2</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -1,87 p>0,05;    Test Z <sup>1,3</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 0,52 p>0,05;			
	Test Z <sup>1,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -4,08 p<0,001;    Test Z <sup>2,3</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 1,96 p>0,05;			
	Test Z <sup>2,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -1,60 p>0,05;    Test Z <sup>3,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -3,61 p<0,001			
II badanie				
Liczba badanych	30	30	30	30
Mediana	12,35	12,37	10,44	13,95
Średnia arytmetyczna	11,52	12,44	10,82	13,97
Odchylenie standardowe	3,06	3,58	3,79	2,73
Analiza statystyczna	Test Z <sup>1,2</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -1,18 p>0,05;    Test Z <sup>1,3</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 1,03 p>0,05;			
	Test Z <sup>1,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -2,96 p<0,01;    Test Z <sup>2,3</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 1,71 p>0,05;			
	Test Z <sup>2,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -1,52 p>0,05;    Test Z <sup>3,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -3,25 p<0,01			
III badanie				
Liczba badanych	30	30	30	30
Mediana	12,59	12,75	10,23	14,13
Średnia arytmetyczna	11,44	12,72	10,66	13,75
Odchylenie standardowe	3,05	3,38	3,46	2,59
Analiza statystyczna	Test Z <sup>1,2</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -1,34 p>0,05;    Test Z <sup>1,3</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 1,25 p>0,05;			
	Test Z <sup>1,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = -3,21 p<0,01;    Test Z <sup>2,3</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 2,30 p<0,05;			
	Test Z <sup>2,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 1,25 p>0,05;    Test Z <sup>3,4</sup> <sub>Manna-Whitneya</sub> = 3,53 p<0,001			
Analiza statystyczna (w grupach)	Test ANOVA <sup>Friedmana</sup> F=46,07 p<0,001	Test ANOVA <sup>Friedmana</sup> F=45,80 p<0,001	Test ANOVA <sup>Friedmana</sup> F=45,83 p<0,001	Test ANOVA <sup>Friedmana</sup> F=43,01 p<0,001
	Test Z <sup>I,II</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001	Test Z <sup>I,II</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001	Test Z <sup>I,II</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001	Test Z <sup>I,II</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001
	Test Z <sup>I,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001	Test Z <sup>I,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001	Test Z <sup>I,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,78 p<0,001	Test Z <sup>I,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 4,66 p<0,001
	Test Z <sup>II,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 0,93 p>0,05	Test Z <sup>II,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 1,37 p>0,05	Test Z <sup>II,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 1,57 p>0,05	Test Z <sup>II,III</sup> <sub>Wilcoxon</sub> = 1,50 p>0,05

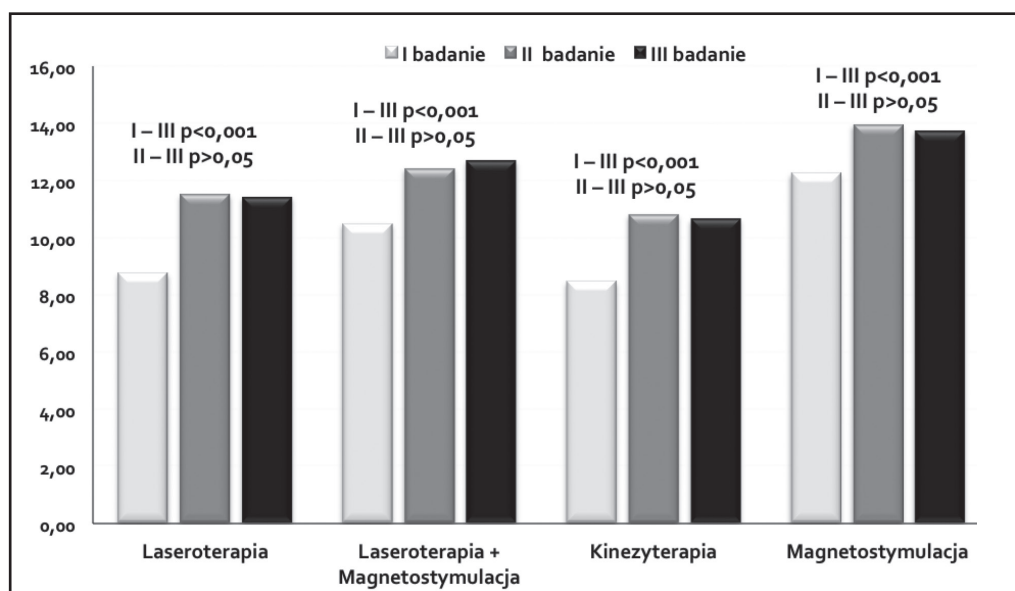
laseroterapii i magnetostymulacji, co skutkuje lepszą oceną jakości życia, w tym samopoczucia psychicznego.

Pomimo że nie uzyskano wyników istotnych statystycznie co do skuteczności klasycznej kinezyterapii w stosunku do innych badanych metod rehabilitacji, zwrócić należy uwagę, że stosowanie ćwiczeń kinezyterapeutycznych pozwala na poprawę sprawności ruchowej i przede wszystkim stanowi podstawowy program dla pacjentów mających przeciwwskazania do zabiegów fizykalnych.

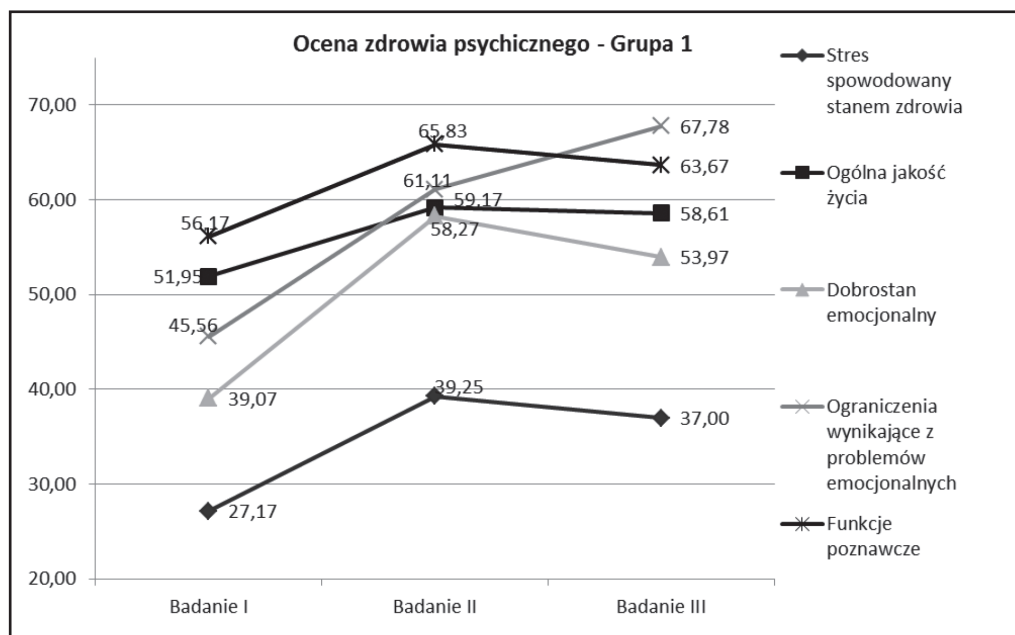
Ze względu na brak jeszcze opublikowanych prac badających wpływ czynnika fizykalnego, jakim jest promieniowanie laserowe stosowane u pacjentów z SM, trudno jest ugruntować wartości naukowe zaprezentowane w niniejszej pracy.

Wiadomo już jest, że biostymulacja laserowa powinna być włączana, obok magnetostymulacji, w podstawowy program rehabilitacji pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jako uzupełnienie całości terapii.





**Ryc. 1.** Całościowa ocena jakości życia (zdrowie psychiczne) za pomocą Kwestionariusza MSQOL-54, zestawienie różnic statystycznych w grupach pomiędzy poszczególnymi badaniami.



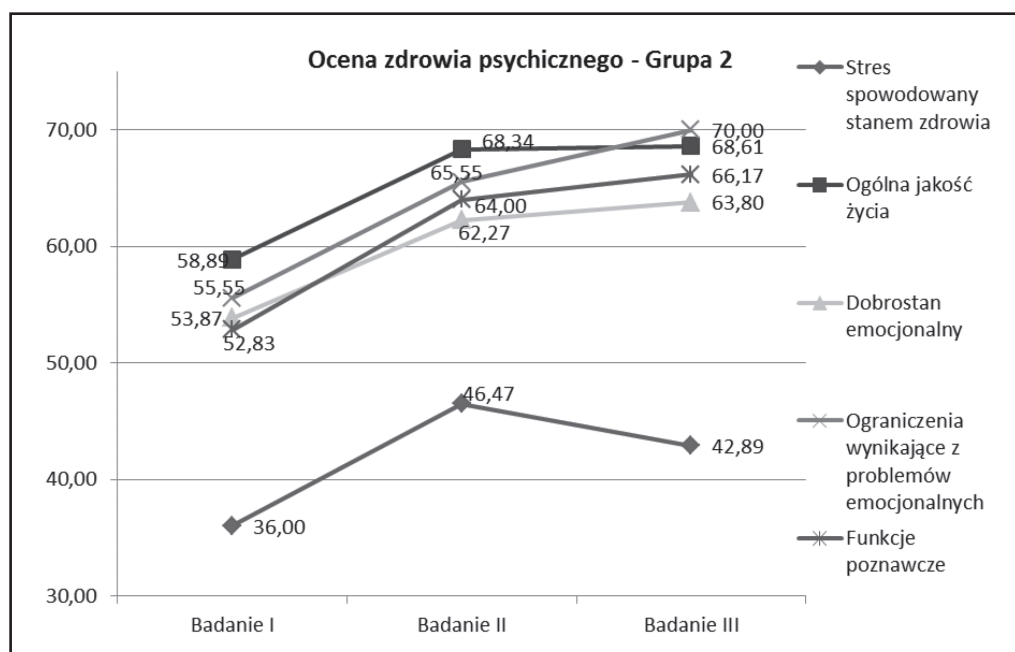
**Ryc. 2.** Wyniki oceny poszczególnych składowych całościowej oceny zdrowia psychicznego dokonanej przez pacjentów z grupy 1 (laseroterapia) na podstawie Kwestionariusza MSQOL – 54.

## DYSKUSJA

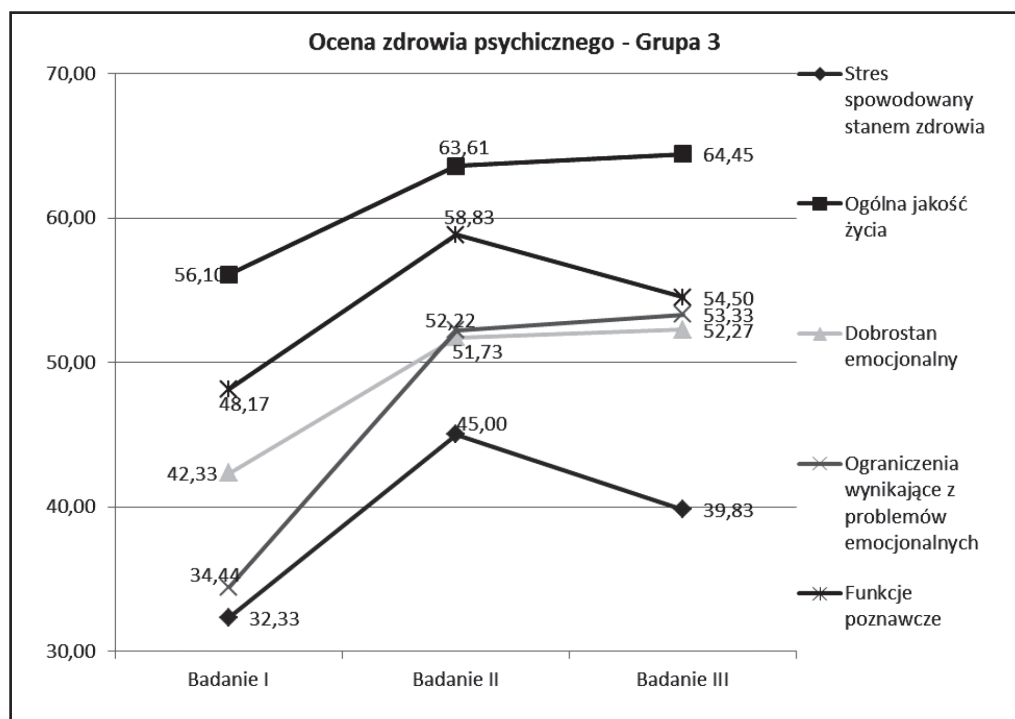
Definicja jakości życia postrzeganej jako „szczęście” sięga już czasów starożytnych, kiedy to Hipokrates określał ją jako stan wewnętrznej równowagi. Pojęcie ewoluowało zależnie od epoki, jakość życia określano także jako ascezę, nirwanę, hedonizm czy eudajmonię [11]. Współcześnie, pomimo dużego zainteresowania tematem jakości życia, do tej pory nie opracowano jednej definicji jakości życia, którą można stosować w medycynie, jak i w naukach społecznych. Nie jest to możliwe, ponieważ z punktu widzenia każdej z tych dziedzin jakość życia znaczy co innego. Zatem nie da się wypracować wspólnej definicji, bo byłaby

ona, z uwagi na swą wielką ogólność, nieprzydatna. Według badaczy ocena jakości życia stosowana w dziedzinie medycyny, powinna być narzędziem odzwierciedlającym postrzeganie przez pacjentów życia w przebiegu choroby, z uwzględnieniem aspektu psycho-społecznego [12, 13].

Stwardnienie rozsiane należy do przewlekłych, demielinizacyjnych chorób ośrodkowego układu nerwowego (OUN), które, w związku z postępującą niepełnosprawnością chorych, wpływają na jakość życia i niską samoocenę zdrowia. Skutki choroby odczuwalne są w wielu aspektach życia, nie tylko dla osoby dotkniętej chorobą, ale również dla osób z najbliższego otoczenia.



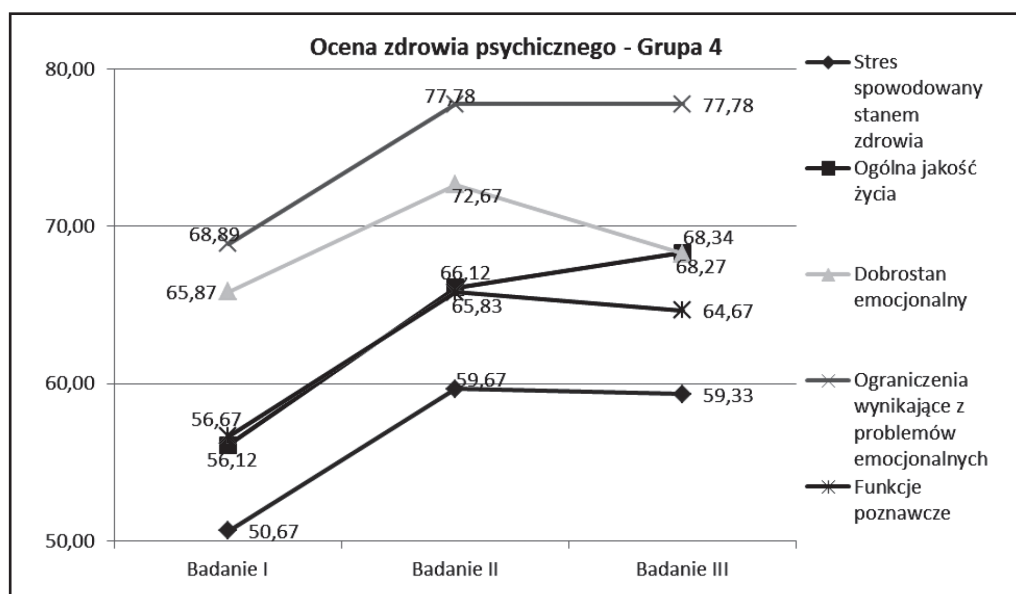
**Ryc. 3.** Wyniki oceny poszczególnych składowych całościowej oceny zdrowia psychicznego dokonanej przez pacjentów z grupy 2 (laser+magnetostymulacja) na podstawie Kwestionariusza MSQOL – 54.



**Ryc. 4.** Wyniki oceny poszczególnych składowych całościowej oceny zdrowia psychicznego dokonanej przez pacjentów z grupy 3 (kinezyterapia) na podstawie Kwestionariusza MSQOL-54.

Ograniczenia wynikające z dysfunkcji narządu ruchu implikują również problemy natury psychicznej [14]. Chorzy muszą zmierzyć się z trudnościami w pracy, mają obniżoną samoocenę, niskie poczucie wsparcia społecznego, a także cierpią na depresję [15]. Broła i wsp., na podstawie Kwestionariusza FAMS, ocenili wpływ depresji na jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym.

Z 94 badanych osób depresję stwierdzono u 58 chorych, a jednocześnie zaobserwowano lepszą jakość życia u osób bez depresji. Dodatkowo wykazano zależność pomiędzy nasileniem się depresji a stopniem niewydolności ruchowej [7]. Fruewald S. i wsp. zaobserwowali, że największy wpływ na jakość życia mają stany emocjonalne oraz czas trwania choroby [16].



**Ryc. 5.** Wyniki oceny poszczególnych składowych całościowej oceny zdrowia psychicznego dokonanej przez pacjentów z grupy 4 (magnetostymulacja) na podstawie Kwestionariusza MSQOL-54.

Analiza badań własnych na podstawie Kwestionariusza MSQOL-54 wykazała znaczne obniżenie jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym – w badaniu początkowym, w korelacji do nasilenia się objawów chorobowych. Po zastosowaniu zabiegów z zakresu kinezyterapii klasycznej i fizykoterapii uzyskano poprawę sprawności fizycznej, co przełożyło się na poprawę ogólnej jakości życia, także w sferze psychicznej. Największa poprawa nastąpiła w grupie, w której zastosowano magnetostymulację oraz laseroterapię. Synergizm działania obu zabiegów fizykalnych pozwolił na uzyskanie efektów długotrwałych, które utrzymywały się także po zaprzestaniu zabiegów, co świadczy o zjawisku histerezy biologicznej [17]. Uzyskane wyniki można skorelować z badaniami Fibigera, w których poprawa w sferze psychicznej nastąpiła dzięki ćwiczeniom z zakresu klasycznej kinezyterapii, a także magnetostymulacji [18]. Badanie przeprowadzone na licznej grupie chorych z SM, którego autorką jest Kowalik, wykazało, że problemy fizyczne wpływają na obniżenie jakości życia, co przejawia się m.in. odczuwaniem większego zmęczenia [1]. Łabuz-Roszak i wsp. wykazali, że występowanie zmęczenia u chorych na SM jest wyższe u osób z depresją [19]. Również w badaniach Twork i wsp. zaobserwowano, że im większa niepełnosprawność ruchowa oceniana w skali EDSS, tym niższa jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [20]. Badania przeprowadzone w 15 krajach pod kierunkiem Fernandeza pokazały, że im niższy poziom wykształcenia i im większe zaburzenia poznawcze, tym niższa jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza MusicQoL [21]. Natomiast Yamout i wsp. wykazali, że poziom sprawności fizycznej wpływał na sferę fizyczną pacjentów, ale nie oddziałował na funkcje psychiczne [22]. Oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 i MSIS-

29 dokonała także Drewniak. Autorka zaobserwowała, że im dłuższy czas trwania choroby, tym niższy poziom jakości życia [23]. Opara i wsp. dokonali analizy jakości życia w zaburzeniach widzenia, na podstawie Kwestionariusza VFQ-25, u chorych na SM. Pogorszenie wzroku w sposób znaczny obniża ogólną jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [24].

Ocena jakości życia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym po raz pierwszy została przeprowadzona w 1990 roku. Kolejne etapy badań dotyczyły i dotyczą nie tylko samej oceny jakości życia, ale przede wszystkim czynników poprawiających i obniżających ją. Jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest zależna od wielu cech klinicznych, jak np. wieku, czasu trwania choroby, przebiegu choroby, poziomu niewydolności ruchowej, występujących objawów depresji czy zastosowanego leczenia [25]. Temat oceny jakości życia u osób z chorobami neurologicznymi cieszy się dużym zainteresowaniem, ponieważ nasuwa od razu zaburzenia funkcji psycho-fizycznych. Na podstawie badań Łabuz-Roszak i wsp. stwierdzono występowanie wyżej wymienionej zależności, natomiast nie odnotowano związku pomiędzy wykształceniem czy aktywnością zawodową a jakością życia. Analizując wyniki przytoczonych badań, można wnioskować, że istnieje wiele czynników mających wpływ na jakość życia lub są też takie, co do których nie znaleziono żadnej zależności. Niemniej jednak ocena jakości życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym jest jednym ze składowych procesów diagnostyczno-terapeutycznego, w którym uczestniczy zespół terapeutyczny. Kompleksowa opieka skupia się na samej chorobie, ale także na objawach towarzyszących, co powinno przekładać się na poprawę jakości życia [26, 27].

Możliwość wpływania, poprzez fizjoterapię, na komponenty zdrowia psychicznego, otwiera nowe formy terapii, osiągane metodą nefarmakologiczną, nieprzynoszącą w swoim zastosowaniu działań niepożądanych.

## WNIOSKI

1. Synergizm działania promieniowania laserowego i magnetostymulacji w sposób istotny wpływa na poprawę sprawności ruchowej, a także poprawia ogólną jakość życia pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.
2. Zastosowanie magnetostymulacji pozwoliło na uzyskanie poprawy w zakresie funkcji poznawczych.
3. Istnieje wiele czynników mających wpływ na jakość życia w przebiegu stwardnienia rozsianego, co wskazuje na silną korelację pomiędzy pogorszeniem się stanu funkcjonalnego pacjenta a niską oceną jakości życia, co również zostało wykazane w powyższym badaniu.

## PIŚMIENICTWO

1. Kowalik J. Nieprawność ruchowa, a jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane poddanych rehabilitacji. *Probl Hig Epidemiol* 2012;93(2):334–340.
2. Bejer A, Ziemia J. Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane, a stopień nieprawności ruchowej – doniesienie wstępne. *Med Ogólna Nauki Zdr.* 2015;21(4):402–407.
3. Amato MP, Zipoli V. Clinical management of cognitive impairment in multiple sclerosis: a review of current evidence. *Int MSJ* 2003;10:72–83.
4. Karlińska I, Selmaj K. Zaburzenia funkcji poznawczych w stwardnieniu rozsianym. *Neurol Neurochir Pol.* 2005;39(2):125–133.
5. Palasik W. Zespół zmęzeniowy, depresja i zaburzenia funkcji poznawczych – podstawowe czynniki zmieniające jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Aktualn Neurol.* 2009;9(4):267–271.
6. Ralph HB, Benedict, Jared M, Bruce et al. Neocortical Atrophy, Third Ventricular Width, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2006;63(9):1301–1306.
7. Broła W, Fudala M, Czernicki J. Wpływ depresji na jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Reh Med.* 2007;11(2):1–5.
8. Kubera M. Cytokinowa teoria depresji. *Postępy Psychiatr Neurol.* 2004;13:35–41.
9. Gałęcki P. Teoria zapalna depresji – podstawowe fakty. *Psychiatria* 2012;9(2):68.
10. Humańska MA, Śnieg P, Rezmerska L et al. Jakość życia a sprawność funkcjonalna chorych na stwardnienie rozsiane. *Piel Neurol Neurochir.* 2013;2(5):188–194.
11. Trzebiatowski J. Jakość życia w perspektywie nauk społecznych i medycznych – systematyzacja ujęć definicyjnych. *Hyg Publ Health.* 2011;46(1):25–31.
12. Wnuk M, Marcinkowski JT. Jakość życia jako pojęcie pluralistyczne o charakterze interdyscyplinarnym. *Probl Hig Epidemiol.* 2012;93(1):21–26.
13. Kowalik S, Ratajska A, Szmaus A. W poszukiwaniu nowego wymiaru jakości życia związanego ze stanem zdrowia. In: Wołowicka L (ed.) *Jakość życia w naukach medycznych.* AM, Poznań 2002:17–29.
14. Obara J, Maciąg D, Dugiel D, Kucharska K, Cichońska M. Ocena jakości życia chorych na Stwardnienie Rozsiane. *Acta Scientifica AcaDemiae Ostroviensis* 2012;1:71–92.
15. Skalska-Izdebska R, Bojczuk T, Hołys E. Jakość życia u osób na stwardnienie rozsiane. *Young Sport Scien Ukr.* 2011;3:277–282.
16. Fruewald S, Loeffler-Stastka H, Eher R et al. Depression and quality of life in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2001;104(5):257–261.
17. Kubsik A, Klimkiewicz R, Klimkiewicz P et al. Całościowa ocena jakości zdrowia fizycznego pacjentów ze stwardnieniem rozsianym po zastosowaniu zabiegów fizjoterapeutycznych. Część 1. *Wiad Lek.* 2016;69(1):64–71.
18. Fibiger W, Starowicz A, Wilk M. Wpływ magnetostymulacji na jakość życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Fizjoter Pol.* 2010;10(3,4):202–210.
19. Łabuz-Roszak B, Pierzchała K, Kumor K et al. Ocena częstości występowania zespołu zmęczenia u chorych na stwardnienie rozsiane. *Wiad Lek.* 2009;62(2):99–103.
20. Twork S, Wiesmeth S, Spinder M et al. Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non – linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health Qual Life Outcom.* 2010;8:55–60.
21. Fernandez O, Baumstarck-Barrau K, Simeoni MC et al. Patient characteristic and determinants of quality of life in an international population with multiple sclerosis: Assessment using the MusiQol and SF-36 questionnaires. *Mult Scler J.* 2011;17(10):1238–1249.
22. Yamout B, Issa Z, Herlopian A et al. Predictors of quality of life among multiple sclerosis patients: a comprehensive analysis. *Eur J Neurol.* 2013;20:756–764.
23. Drewniak A, Śliwka A. The assessment of the quality of life and functional status of multiple sclerosis patients. *Med Reh.* 2013;17(2):11–17.
24. Opara J, Szejewski W, Broła W. Jakość życia w zaburzeniach widzenia w stwardnieniu rozsianym. *Wiad Lek.* 2008;61(1-3):62–66.
25. Kargarfard M, Eetemadifar M, Mehrabi M et al. Fatigue, depression and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):431–437.
26. Łabuz-Roszak B, Kubicka-Bączek K, Pierzchała K et al. Jakość życia chorych na stwardnienie rozsiane – związek z cechami klinicznymi choroby, zespołem zmęczenia i objawami depresyjnymi. *Psych Pol.* 2013;47(3):433–442.
27. Jabłońska R, Gajewska P, Ślusarz R et al. Ocena jakości życia chorych ze stwardnieniem rozsianym. *Probl Piel.* 2012;20(4):442–453.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Anna Kubsik-Gidlewska**

Uniwersytet Medyczny

Klinika Rehabilitacji i Medycyny Fizykalnej

Plac Hallera 1, 90-647 Łódź

tel./fax. 42 63 93 064

e-mail: anna.kubsik@wp.pl

**Nadesłano:** 20.10.2016

**Zaakceptowano:** 20.02..2017



# DUŻE SKUPISKA HANDLOWE JAKO OBSZARY WZMOŻONEGO WYSTĘPOWANIA STANÓW NAGŁEGO ZAGROŻENIA ZDROWOTNEGO

## LARGE TRADE CLUSTERS AS AREAS OF INTENSIFIED OCCURRENCES OF STATES OF RAPID HEALTH WORSENING IN POLAND

Michał Stępień<sup>1</sup>, Elżbieta Zuzańska-Żyśko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>WYDZIAŁ LEKARSKO-DENTYSTYCZNY W ZABRZU ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

<sup>2</sup>WYDZIAŁ NAUK O ZIEMI, UNIWERSYTET ŚLĄSKI, SOSNOWIEC, POLSKA

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** We współczesnym świecie ludzie gromadzą się coraz częściej w dużych skupiskach, takich jak: centra handlowe, targowiska, multikina, opery, promy, liniowce, tereny rekreacyjne i wypoczynkowe. Predysponują one do wzmożonego występowania stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego.

**Cel pracy:** Wskazanie, iż na terenie przestrzeni handlowych występuje wzrost liczby stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego, w szczególności na terenie targowisk miejskich, a także scharakteryzowanie poszczególnych zdarzeń i rodzajów interwencji medycznych.

**Materiał i metody:** Materiał pochodzi kart z zakresu medycznych czynności ratunkowych oraz książki dziennika pracy pielęgniarki oraz raportów agencji ochrony świadczącej usługi. Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną ze zdarzeń mających miejsce podczas wybranego jednego dnia weekendowego, przez 6 godzin największego zaludnienia. Analizę materiału przeprowadzono pod względem przyczyn interwencji związanych ze stanami nagłego zagrożenia zdrowotnego oraz częstotliwości wezwania zespołu ratownictwa medycznego.

**Wyniki:** W ciągu roku 2011 doszło do blisko 100 stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego na badanych targowiskach miejskich. W centrach handlowych wystąpiło o ponad 95% mniej takich stanów. W każdym z trzech badanych obszarów przyczyny wewnętrzne stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego stanowią ponad 60%. Spośród interwencji spowodowanych chorobą najczęściej występowały stany związane z dolegliwościami ze strony układu krążenia i układu nerwowego. To właśnie duże targowiska miejskie są potencjalnym obszarem zwiększonego występowania takich stanów. Można je porównać z uroczystościami religijnymi opisywanymi w piśmiennictwie.

**Wnioski:** Duże targowiska znajdujące się w miastach powodują wzrost występowania stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego. Niebezpieczeństwo wystąpienia stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego na terenie przestrzeni handlowych wzrasta wraz z wiekiem osób kupujących. Zdarzenia spowodowane chorobami stanowią większość interwencji na obszarach handlowych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** centrum handlowe, targowisko, zgromadzenia ludzkie, zabezpieczenie medyczne, stany nagłego zagrożenia zdrowotnego, ludzie starsi, imprezy masowe

### ABSTRACT

**Introduction:** In the modern world, people gather more increasingly in large clusters such as shopping centres, markets, cinema centres, operas, ferries, liners, recreation areas and resorts. Such clusters predispose to intensified occurrences of states of rapid health worsening and health hazard.

**The aim:** The main aim is to indicate that in trade space, especially in municipal markets, states of rapid health worsening and health hazard appear, as well as to characterize the individual incidents and types of medical interventions.

**Material and methods:** The empirical material originates from the sheets of records of first-aid concerning life-saving actions, the nurse work register, as well as the security agency reports. Records of first-aid of events taking place during one selected weekend day, for 6 hours of highest population density, underwent a retrospective analysis. The analysis of the material was carried out in terms of reasons of interventions, in states of rapid health worsening and health hazard, as well as the frequency of calls of medical first-aid service.

**Results:** During 2011, there were approximately 100 such states in the municipal markets which underwent the study. In shopping centres there were 95% of such states. In each of the three analysed areas, the internal factors responsible for rapid health worsening constitute over 60%. Among interventions caused by a disease, states related to circulatory system and nervous system occurred most frequently. Big municipal market themselves are potential areas of an increased occurrence of states of rapid health worsening and health hazard. They can be compared to religious ceremonies described in the subject bibliography.

**Conclusions:** Large trade spaces, especially municipal markets in city centres, generate a high risk of occurrences of states of rapid health worsening and health hazard, in comparison to shopping malls. The risk increases with the age of customers. The incidences related to sicknesses are the majority of interventions in trade areas.

**KEY WORDS:** shopping center, market, accumulation of people, medical protection, acute states, older peoples, mass events

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 315-320

### WSTĘP

We współczesnym świecie ludzie gromadzą się coraz częściej w dużych skupiskach, takich jak: centra han-

dlowe, targowiska, multikina, opery, promy, liniowce, tereny rekreacyjne i wypoczynkowe. Predysponują one do wzmożonego występowania stanów nagłego zagrożenia

zdrowotnego. Ryzyko to wzrasta proporcjonalnie do liczby uczestników i czasu trwania zgromadzenia [1–3].

Przedmiotem badania są stany nagłego zagrożenia zdrowotnego w przestrzeniach handlowych koncentrujących dużą liczbą potencjalnych klientów.

Stan nagłego pogorszenia zdrowia jest definiowany jako stan, w którym nie ma objawów sugerujących bezpośrednie zagrożenie życia lub istotny uszczerbek zdrowia, a zastosowane środki domowe lub leki dostępne bez recepty nie przyniosły spodziewanej poprawy stanu chorego [4]. Stan nagłego pogorszenia zdrowia może w konsekwencji stać się stanem nagłym zagrożenia zdrowotnego. Przez stan nagłego zagrożenia zdrowotnego rozumie się stan polegający na nagłym lub przewidywanym w krótkim czasie pojawieniu się objawów pogarszania zdrowia, którego bezpośrednim następstwem może być poważne uszkodzenie funkcji organizmu, uszkodzenie ciała lub utrata życia, wymagający podjęcia natychmiastowych medycznych czynności ratunkowych i leczenia.

Duże przestrzenie handlowe stanowią obszar, na którym może dojść do stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego. Przestrzenie te mogą być traktowane jak imprezy o charakterze masowym. Zgodnie z obowiązującym stanem prawnym nie wymaga się zabezpieczenia medycznego przestrzeni handlowych, tak jak ma to miejsce podczas imprez masowych. Przez przestrzeń handlową należy rozumieć obszar, na którym przebywają czasowo ludzie w celu robienia zakupów. Można zaliczyć do nich centra handlowe i galerie, targowiska miejskie, główne ulice handlowe oraz centra miast, koncentrujące sieci sklepów detalicznych. W każdym z tych miejsc jednorazowo może przebywać od kilku do kilkunastu tysięcy konsumentów.

## CELE PRACY

Celem głównym jest wykazanie, iż na terenie przestrzeni handlowych, jakimi są duże targowiska miejskie istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego.

Celami pośrednim są: omówienie stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego w trzech obszarach handlu masowego, tj. centrum handlowym SCC Katowice, targowisku miejskim w Katowicach zlokalizowanym w dzielnicy Załęże, a także dużym targowisku miejskim w Będzinie; charakterystyka osób będących w stanie nagłego zagrożenia zdrowotnego; wykazanie, że niebezpieczeństwo wystąpienia stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego wzrasta wraz ze wzrostem zagęszczenia osób przebywających na terenie przestrzeni handlowych.

W czasach kiedy pojawia się coraz więcej dużych przestrzeni handlowych, takich jak np. hipermarkety, w których każde pomieszczenie jest klimatyzowane i zadaszone, robienie zakupów staje się łatwiejsze i odbywa się niezależnie od czynników atmosferycznych. Pomimo to ludzie starsi mają nawyk kupowania produktów na targowiskach miejskich, z uwagi na bardziej konkurencyjne ceny i często produkty sprzedawane

wprost od producenta. Powoduje to, iż konsumenci powyżej 65. roku życia stanowią ponad 52% ogółu kupujących na targowiskach miejskich [5]. Zgodnie z definicją osoby, które przekroczyły ten wiek nazywa się osobami w starszym wieku, ludźmi starymi lub seniorami [6]. Są one bardziej wrażliwe na panujące warunki atmosferyczne, a sprawność psychomotoryczna spada już po 35. roku życia [6]. Następują zmiany w ważnych dla funkcjonowania organizmu układach, to jest w układzie krążenia (np. osłabienie siły skurczu, wzrost ciśnienia tętniczego), układzie oddechowym (np. spadek pojemności życiowej) [7]. Poza tym osoby w podeszłym wieku oraz wieku starczym chorują na różnego rodzaju jednostki chorobowe, których obecność predysponuje do wzrostu występowania stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego. Główne choroby predysponujące do występowania tych stanów, to choroby związane z układem krążenia, zajmujące pierwsze miejsce wśród czterech głównych przyczyn przedwczesnych zgonów w krajach rozwiniętych [8]. Należą do nich między innymi: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, udar mózgu [9, 10]. Dlatego tam, gdzie gromadzą się ludzie starsi może występować zwiększone niebezpieczeństwo takich stanów jak: omdlenie, utrata przytomności czy zaburzenie rytmu serca [11, 12].

U osób w podeszłym wieku, zwiększone jest także niebezpieczeństwo wystąpienia urazów, spowodowanych upadkami. Ich przyczynami są między innymi osłabienie mięśni, zaburzenie równowagi, a także zaburzenie ludzkiego aparatu wzroku i omdlenie [7, 11].

Hipermarkety w przeciwieństwie do targowisk odwiedzane są przez osoby młode oraz w średnim wieku. W centrach handlowych ponad 60% osób stanowią konsumenci w wieku od 18 do 35 lat [13]. Ludzie młodzi najczęściej nie są obciążeni chorobami, a ich organizmy w dużo mniejszym stopniu są wrażliwe na warunki atmosferyczne. Największe niebezpieczeństwo występowania stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego wśród osób do 40 roku życia wynika z urazów i zatruc [8]. Jednak w centrach handlowych jest mniej czynników predysponujących do ich występowania. Inne czynniki wzrostu ryzyka występowania takich stanów jak: czynniki pogodowe, pora roku, także nie mają większego znaczenia na stan zdrowia osób przebywających na terenie centrów handlowych [2].

## OBSZAR BADAŃ I JEGO CHARAKTERYSTYKA

Zakres przestrzenny opracowania odnosi się do wybranych przestrzeni handlowych w Katowicach i Będzinie. Katowice to duży ośrodek rangi wojewódzkiej liczący 309 tysięcy mieszkańców. Znajduje się on niemal w centrum województwa śląskiego i jednocześnie jest obszarem, na terenie którego najliczniej występują centra handlowe. Z kolei Będzin to miasto średniej wielkości liczące 58 tysięcy ludzi, będące w centrum powiatu będzińskiego.

W jego skład wchodzi dziewięć innych gmin: cztery miasta Będzin, Czeladź, Wojkowice, Sławków, jedna gmina miejsko – wiejska Siewierz oraz trzy gminy wiejskie.

Analizę przeprowadzono na przykładzie dwóch największych targowisk miejskich w województwie śląskim to jest: targowiska miejskiego w Będzinie i targowiska miejskiego w Katowicach oraz największego centrum handlowego Silesia City Center w Katowicach.

Przez targowisko należy rozumieć wyodrębniony teren, na którym odbywa się lokalna sprzedaż między producentami oraz jednostkami handlowymi, a konsumentami. Stragany i stoiska mogą być częściowo zadaszone [14]. Targowisko można zdefiniować także jako miejsce wymiany towarowej, handlowej odbywające się w pewne dni tygodnia lub codziennie [15]. Według różnych badań targowiska w Polsce nadal odgrywają ważną rolę w handlu detalicznym na poziomie 5-10% [16-18]. Przykładowo owoce i warzywa w Polsce kupowane są na targowiskach przez około 50% konsumentów podczas, gdy w UE tylko przez 33%. Dużą popularnością cieszą się także towary odzieżowe sprzedawane w bogatej ofercie i po znacznie niższych cenach.

Targowisko Miejskie w Będzinie, którego zarządcą jest PPHU INTERPROMEX, jest największym targowiskiem miejskim w województwie śląskim. Posiada 1463 stanowisk na powierzchni 22381m<sup>2</sup> z tego 4500m<sup>2</sup> jest na terenie zadaszonym. Targowisko jest otwarte w każdą środę i sobotę od godziny 5.00-13.00. W sobotnie dni targowe targowisko odwiedza około 22 tysiąca osób. Można przyjąć, że około 12 tysięcy osób przebywa na nim w jednym czasie. Największe natężenie kupujących przypada na godziny 9.00-11.00 [15].

Drugim co do wielkości targowiskiem jest to w Katowicach połączone z bazarem Załęże przy ulicy Pukowca. Jego zarządcą jest Zespół Targowisk Miejskich w Katowicach. Plac targowy posiada 914 stanowisk na powierzchni 87500m<sup>2</sup> z tego 4000m<sup>2</sup> jest na terenie zadaszonym. Targowisko jest otwarte dwadzieścia cztery godziny na dobę siedem dni w tygodniu. Niestety brak jest badań na temat szacunkowej liczby osób odwiedzających ten obszar handlowy. Jedyną daną świadczącą o bardzo dużej liczbie osób kupujących jest liczba samochodów wjeżdżających na teren targowiska w dni weekendowe. Z danych pochodzących z elektronicznego systemu wjazdów na targowisko można oszacować, że dziennie wjeżdża około 700 samochodów. Wejścia osób pieszych, których liczba jest dużo większa nie są rejestrowane.

Trzecim obszarem badań jest Centrum Handlowe Silesia City Center (SCC) w Katowicach. Centrum handlowe można zdefiniować jako obiekt handlowy zaplanowany, wybudowany i zarządzany jako odrębna całość, łączący lokale handlowe, usługowe i część wspólną o powierzchni minimum 5000m<sup>2</sup> [19]. Centrum charakteryzuje się określonymi rozwiązaniami nowoczesnością, doborem najemców, odpowiednią infrastrukturą, które służą wygodzie klientów i dają im poczucie uporządkowania. Analizowany obszar, SCC Katowice jest największym centrum handlowym w województwie śląskim. Posiada

312 sklepów i punktów usługowych na powierzchni 86 000m<sup>2</sup>. Centrum handlowe jest otwarte codziennie od godziny 10.00 do 21.00 a wchodzący w skład kompleksu hipermarket Tesco czynny jest 24 godziny na dobę. W sobotę centrum odwiedza około 47 tys. osób. Na podstawie własnych wyliczeń jednocześnie można przyjąć, że około 5 tysięcy osób [1].

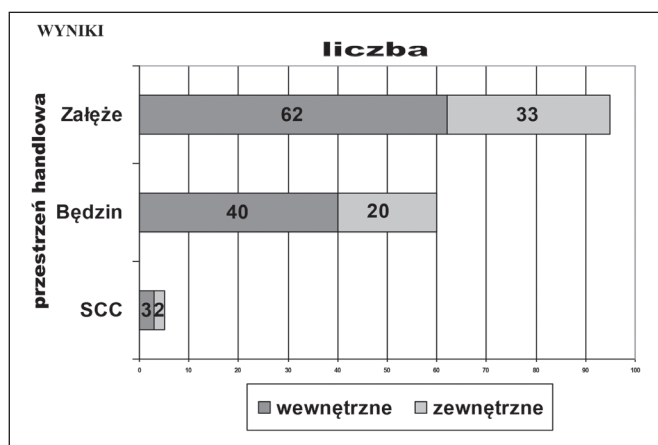
W świetle badań ankietowych w centrach handlowych, aż 32% konsumentów robi zakupy zarówno w hipermarkecie, jak i sklepach położonych w galerii. Z kolei czas spędzony w centrum przez klientów szacowany jest na minimum 1,5 godziny [20].

## MATERIAŁ I METODY

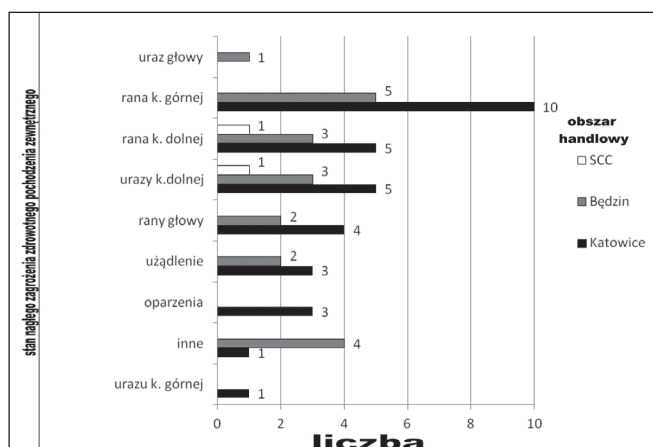
Materiał pochodzi z 28 kart z zakresu medycznych czynności ratunkowych oraz 31 pozycji książki interwencji Będzińskiej Grupy Ratownictwa PCK, świadczącej opiekę medyczną na targowisku miejskim w Będzinie w sobotnie dni targowe w okresie od 1.01.11 do 31.12.11r. W przypadku Katowic są to dane z 96 pozycji dziennika pracy pielęgniarki na targowisku miejskim w Katowicach w okresie od 1.01.2011 do 31.12.2011r. oraz 26 raportów agencji ochrony świadczącej usługi na terenie Silesia City Center w Katowicach od 1.01.12 – 30.06.12, gdzie odnotowywane były przypadki udzielenia pierwszej pomocy. Dostęp do wcześniejszych raportów agencji ochrony świadczącej usługi w centrum handlowym Silesia City Center jest niemożliwy, ze względu na zmianę firmy ochroniarskiej.

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację medyczną ze zdarzeń mających miejsce podczas wybranego jednego dnia weekendowego, przez 6 godzin największego zaludnienia. Dni robocze zostały pominięte ze względu na mniejszą liczbę osób odwiedzających obszary handlowe. Kierując się piśmiennictwem ustalono, iż najwięcej kupujących znajduje się na targowisku miejskim w Będzinie w soboty od godziny 7.00 do 13.00, na targowisku miejskim w Katowicach w soboty od godziny 6.00 do 12.00 oraz w centrum handlowym Silesia City Center w soboty od godziny 12.00 do 18.00 [21].

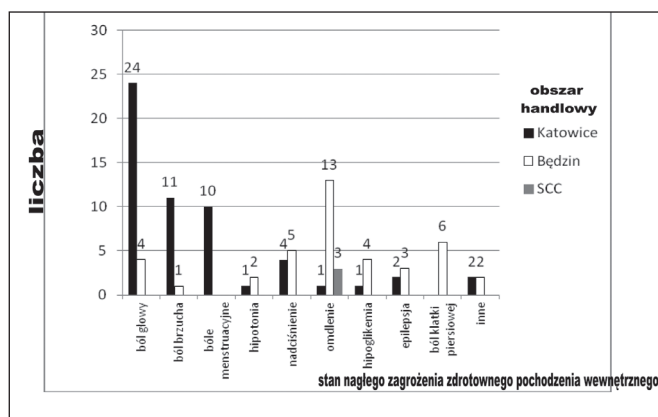
Analizę materiału przeprowadzono pod względem przyczyn interwencji związanych ze stanami nagłego zagrożenia zdrowotnego oraz częstotliwości wezwania zespołu ratownictwa medycznego. W wynikach pominięto przypadki takie jak bóle zęba, zgaga, biegunka czy podwyższona temperatura ze względu na to, iż nie były to stany nagłego zagrożenia zdrowotnego, przy których konieczne było natychmiastowe udzielenie pomocy. Należy zaznaczyć, iż prawdopodobnie liczba interwencji jest większa, gdyż część drobnych zdarzeń nie była odnotowywana w jakiegokolwiek dokumentacji. Przy takich zdarzeniach najczęściej osoba poszkodowana sama udzielała sobie pomocy lub udzielał jej przeszkolony z zakresu udzielania pierwszej pomocy pracownik, który nie jest zobligowany do prowadzenia jakiegokolwiek dokumentacji medycznej.



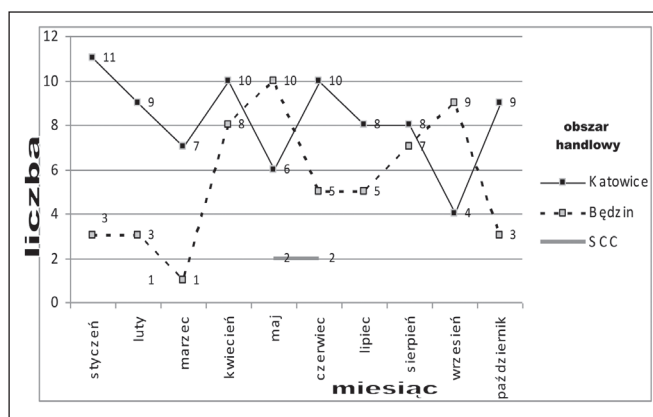
**Ryc. 1.** Liczba przypadków z podziałem w zależności od przyczyny pogorszenia stanu nagłego pogorszenia zdrowia lub zagrożenia życia w analizowanych przestrzeniach handlowych.



**Ryc. 2.** Liczba interwencji z powodu nagłego pogorszenia stanu z tytułu chorób wewnętrznych uwzględniając podział na przyczynę nagłego stanu pogorszenia zdrowia w analizowanych przestrzeniach handlowych.



**Ryc. 3.** Liczba interwencji z powodu nagłego pogorszenia stanu z przyczyn zewnętrznych uwzględniając podział na przyczynę nagłego stanu pogorszenia zdrowia w analizowanych przestrzeniach handlowych.



**Ryc. 4.** Liczba interwencji w zależności od miesiąca w analizowanych przestrzeniach handlowych.

## OMÓWIENIE I DYSKUSJA

Na dużych targowiskach miejskich często występują stany nagłego zagrożenia zdrowotnego (Ryc. 1). W ciągu roku 2011 doszło od 60 do blisko 100 takich stanów na terenie każdego z analizowanych targowisk. W centrach handlowych, gdzie na kupujących nie działają m.in. warunki atmosferyczne występuje o ponad 95% mniej takich zdarzeń. W każdym z trzech badanych obszarów przyczyny wewnętrzne stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego stanowią większość. W centrach handlowych jest to około 60% interwencji. Na targowiskach miejskich prawie 70% klasyfikowanych jest jako stany nagłego zagrożenia zdrowotnego spowodowane przyczyną wewnętrzną.

Odmienne sytuacja miała miejsce podczas odbywających się imprez masowych, gdzie interwencje spowodowane czynnikami zewnętrznymi stanowią około 21% [22]. Udzielenie pomocy podczas tych interwencji jest dużo prostsze i szybsze, niż w przypadku interwencji spowodowanych przyczynami wewnętrznymi.

Z pośród interwencji spowodowanych chorobą, najczęściej występowały stany związane z chorobami układu krążenia

i układu nerwowego (Ryc.2). Do najczęstszych zdarzeń wynikających z przyczyn krążeniowych można zaliczyć: omdlenia, nadciśnienie tętnicze oraz bóle w klatce piersiowej. Zdiagnozowane przez zespół ratownictwa medycznego na targowisku miejskim w Będzinie zaburzenia rytmu serca zakwalifikowano do kategorii bólów w klatce piersiowej, gdyż był to główny powód zgłoszenia się do zespołu ratownictwa medycznego. Krwawienia z nosa występowały u ludzi starszych i po przeprowadzeniu badania fizykalnego okazywało się, że są one spowodowane nadciśnieniem tętniczym, dlatego zaszeregowano je właśnie do tej kategorii.

Stany nagłego zagrożenia zdrowotnego związane z układem nerwowym to bóle głowy oraz napady drgawek. Do kategorii układu nerwowego „inne” zakwalifikowano nerwobóle oraz epizody zaostrzenia choroby nerwowej. Duża część interwencji medycznych na targowisku miejskim w Katowicach była spowodowana bólami głowy. Stanowiły one 33% wszystkich interwencji stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego ze strony układu nerwowego. Wszystkie z tych interwencji zakończyły się doustnym podaniem leku przeciwbólowego, co może oznaczać, że nie były to



sytuacje stwarzające bezpośrednie zagrożenie dla życia ludzkiego. Zarówno na targowisku miejskim w Będzinie jak i centrum handlowym SCC w Katowicach, interwencje dotyczyły tylko przypadków poważniejszych. Podobnie było z bólami brzucha, które stanowiły drugą przyczynę z tytułu chorób wewnętrznych nagłego zagrożenia zdrowotnego na targowisku miejskim w Katowicach. Należy przyjąć, iż dzięki temu, że targowisko miejskie w Katowicach jest czynne 24 godziny na dobę, ludzie tam pracujący niejednokrotnie przebywają na tym obszarze bez przerwy przez kilka dni lub tygodni. Pielęgniarka świadcząca opiekę medyczną na targowisku jest dla sprzedających niejednokrotnie jedyną szansą otrzymania leku na ich błahe dolegliwości. Brak odpowiedniej jakości posiłków i ich nieregularność, brak snu i zmęczenie może powodować właśnie lekkie dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz nerwowego takie jak: zawroty głowy i bóle brzucha.

Do głównych przyczyn interwencji spowodowanych działaniem czynników zewnętrznych należą rany i oparzenia, które na targowiskach miejskich stanowią od 60 do 80% przyczyn. Zdarzenia te najczęściej były przypadkami niestanowiącymi bezpośredniego zagrożenia życia, nie kwalifikującymi osoby poszkodowanej do transportu na izbę przyjęć lub szpitalny oddział ratunkowy. Do kategorii „inne” spowodowane czynnikami zewnętrznymi zakwalifikowano: ciała obce (m.in. w oku) oraz reakcje uczuleniowe i zatrucia (Ryc.3).

Analizując interwencje według miesięcy (Ryc.4), ich ilość zwiększała się wraz z ilością osób odwiedzających. Na targowisku miejskim w Będzinie szczyt interwencji przypadał na okres od kwietnia do września, kiedy to jest największa liczba osób odwiedzających to targowisko. W Katowicach zarówno na targowisku jak i w SCC liczba interwencji w każdym z miesięcy wyglądała podobnie. Większa liczba osób odwiedzających może wynikać z warunków atmosferycznych. Zarówno SCC, jak i targowisko miejskie w Katowicach, na dużej powierzchni jest zadaszone. To sprawia, że odwiedzający te przestrzenie handlowe będą się tam pojawiać niezależnie od czynników atmosferycznych. Targowisko miejskie w Będzinie tylko w niewielkim stopniu posiada zabezpieczenie przed czynnikami atmosferycznymi. Jest ono chętniej odwiedzane przez kupujących w okresach letnich, niż w okresach, kiedy warunki atmosferyczne nie są tak bardzo sprzyjające dla społeczeństwa np. okres zimy.

W skali roku podczas około 50% dni targowych miało miejsce jeden stan nagłego zagrożenia zdrowotnego, gdzie w porównaniu z centrum handlowym SCC tylko w 15% analizowanych dni miało miejsce stan nagłego zagrożenia zdrowotnego. Na targowisku miejskim w Katowicach tylko 4% przypadków było sklasyfikowane jako stany poważne. Może to wynikać z opisanych wcześniej prawidłowości związanych z „koczowaniem” kupców na targowisku przez dłuższy okres czasu i braku dostępu do podstawowej opieki zdrowotnej. Interwencje, z którymi miała styczność pielęgniarka, miały charakter łagodny i zastosowanie środków farmaceutycznych, niedostępnych bez recepty rozwiązywało większość dolegliwości.

Jak widać zwiększone niebezpieczeństwo występowania stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego wzrasta proporcjonalnie do wieku kupujących. To właśnie duże targowiska miejskie są potencjalnym obszarem zwiększonego występowania takich stanów. Można je porównać z uroczystościami religijnymi opisywanymi w literaturze tematycznej. Podczas takich uroczystości, podobnie jak w trakcie targowisk gromadzą się głównie osoby starsze, przebywające w różnych warunkach atmosferycznych [23]. Tak jak wykazała analiza, podczas takich imprez najczęściej przypadków angażowania służb medycznych wynika z tytułu zaostrzenia chorób układu krążenia. Dlatego mogą zgodzić się ze stwierdzeniami opisanymi w innych publikacjach, że najczęstsze zgłaszane objawy będą związane z tym układem [2]. W związku z powyższym moim zdaniem powinny pojawić się regulacje prawne obejmujące zagadnienia zabezpieczenia medycznego tych obszarów, w szczególności jeżeli chodzi o duże targowiska miejskie. Regulacje te są niezbędne, aby pomoc osobom poszkodowanym mogła być zapewniona kompleksowo oraz w jak najkrótszym czasie, a zdarzenia występujące na tym obszarze nie były obciążeniem dla regionalnego systemu ratownictwa medycznego.

## WNIOSKI

1. Duże przestrzenie handlowe, szczególnie targowiska znajdujące się w miastach, powodują wzrost występowania stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego, w porównaniu z centrami handlowymi.
2. Niebezpieczeństwo wystąpienia stanów nagłego zagrożenia zdrowotnego na terenie przestrzeni handlowych wzrasta wraz z wiekiem osób kupujących.
3. Duże targowiska miejskie potrafią jednocześnie skupić kilkakrotnie więcej osób niż centra handlowe, przez co problemy zdrowotne występujące na ich terenie będą skumulowane w krótkim odstępie czasu.
4. Zdarzenia spowodowane chorobami stanowią większość interwencji na obszarach handlowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Trzos A. Zdarzenie mega – ćwiczenia ratownictwa medycznego. Na ratunek 2011;5(5):20-27
2. Ciekieiewicz J. Ratownictwo Medyczne w wypadkach masowych. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2005
3. Trzos A. Impreza masowa: wymogi w zakresie zabezpieczenia ratowniczo-medycznego” W: Zdrowie i Zarządzanie Kraków 2007 – Konferencja pt. Zabezpieczenie ratownicze imprez masowych, pp. 3-8
4. Tysza R. Świadczenia opieki zdrowotnej finansowane ze środków publicznych VADEMECUM 2012. Narodowy Fundusz Zdrowia, Warszawa, 2012
5. Stępień M. Analiza przypadków oraz czynności ratowniczych świadczonych przez personel Będzińskiej Grupy Ratownictwa PCK podczas imprez masowych, sportowych i rekreacyjnych w latach 2003-2007. Bytom, 2008
6. Nowicka A. Wybrane problemy osób starszych. Impuls, Kraków, 2006
7. Koziarska-Rościszowska M. Choroby wieku podeszłego. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2009.

8. Wojtczak A. Zdrowie Publiczne wyzwaniem dla systemów zdrowia XXI wieku Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2009
9. Kocemba J. Nadciśnienie tętnicze u osób w podeszłym wieku. In: Świątecka G (ed). Kardiologia starszego wieku. ViaMedica, Gdańsk, 1997/1998
10. Stolarczyk Ł, Świątecka G, Łepska L. Klinika zawału serca u osób w starszym wieku. In: Świątecka G (ed.) Kardiologia starszego wieku. ViaMedica, Gdańsk, 1997/1998
11. Raczak G. Hipotonia ortostatyczna u osób w starszym wieku. In: Świątecka G (ed). Kardiologia starszego wieku. Via Medica, Gdańsk, 1997/1998
12. Tadius M. Informacja prasowa Guarana Communications Biuro Prasowe Silesia City Center, Katowice, 2011
13. Kozłowski D, Raczak G. Omdlenia neurokardiogenne u osób starszych. In: Świątecka G (ed). Kardiologia starszego wieku ViaMedica, Gdańsk, 1997/1998
14. Metodologia badań rynku targowiskowego. Przewodnik do badań na targowiskach. Ministerstwo Rolnictwa i Rozwoju Wsi, Departament Przetwórstwa i Rynków Rolnych, Warszawa, 2002
15. Zuzańska-Żyśko E. Targowisko Miejskie w Będzinie. Historia i współczesność. Sosnowiec, 2010
16. Raport badania stanu nasycenia w obszarze handlu i usług w Szczecinie. Eurotest Instytut Usług Marketingowych, Gdańsk, 2005
17. Raport Programu Badawczego UE Stanu i Rozwoju Sektora Handlu i Usług w Opolu. Eurotest Instytut Usług Marketingowych, Gdańsk, 2007.
18. Wojdacki K. Przestrzenne aspekty rozwoju handlu targowiskowego w Polsce. Hand Wewn 2011;6:23-35
19. ICSC Research. Towards a Pan-European Shopping Centre Standard-A Framework for International Comparison. International Council of Shopping Centers, New York, 2005, p. 3.
20. Chudzik D. Wizerunek klienta hipermarketów. Hand Wewn 2006; 4-5:63-66.
21. Zuzańska-Żyśko E. Przestrzenny zasięg konsumentów, Raport z badania terenowego w Silesia City Center Katowice. Materiały niepublikowane. Uniwersytet Śląski Sosnowiec, 2012.
22. Hajduczenia J, Kleszczyński J, Braksator M. Przystanek Woodstock 2009 i 2010 – zagrożenia zdrowotne i zabezpieczenie medyczne imprezy. Wiad Lek 2011;64(2):97-103
23. Trzos A. Zabezpieczenie medyczne masowych zgromadzeń. Zdr Zarz 2002;4 (1):80-86

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Michał Stępień**

Wydział Lekarsko-Dentystyczny,  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
pl. Traugutta 2, 41-800 Zabrze  
e-mail: msmed@interia.pl

**Nadesłano:** 17.06.2015

**Zaakceptowano:** 07.02.2017

## ОСОБЛИВОСТІ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КОРОНАРНОГО КРОВООБІГУ У ЖІНОК-КУРЦІВ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПІДЙОМУ СЕГМЕНТА ST

## THE FEATURES OF A FUNCTIONAL STATE OF THE CORONARY CIRCULATION IN WOMEN-SMOKERS WITH NON ST ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Тетяна М. Соломенчук, Артем О. Бедзай, Василь В. Процько

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

### РЕЗЮМЕ

**Вступ:** Гострий коронарний синдром залишається однією з найбільш прогностично несприятливих клінічних форм ішемічної хвороби серця. В останні роки особливу увагу дослідників і практичних кардіологів привертають пацієнти жіночої статі внаслідок істотного збільшення серед них поширеності гострого коронарного синдрому, відмінностей у причинах виникнення та особливостях його перебігу. У жінок частіше діагностують інфаркт міокарда без підйому сегмента ST та необструктивну ішемічну хворобу серця, пов'язану з коронарним спазмом або спонтанним розшаруванням коронарної артерії. Вивчення патофізіологічних механізмів розвитку інфаркту міокарду також засвідчило існування певних гендерних відмінностей. Водночас, у доступній літературі міститься недостатньо даних щодо впливу куріння на морфо-функціональний стан коронарних артерій у жінок з гострими формами ішемічної хвороби серця.

**Мета:** провести порівняльний аналіз стану коронарного кровообігу за даними коронарографії, у жінок з гострим коронарним синдромом без підйому ST.

**Матеріали і методи:** Обстежено 61 жінок у віці 35-77 (середній вік  $57,9 \pm 1,2$ ), які були госпіталізовані з діагнозом гострий коронарний синдром без підйому ST. Залежно від звички куріння всіх хворих загальної групи було розділено на дві підгрупи. Перша підгрупа ( $n = 29$ , середній вік  $54,3 \pm 1,5$ ) складалася з жінок що палять, та викурявали протягом 5 років  $\geq 5$  сигарет в день (середня кількість викуренних сигарет в день було 9,8) Друга підгрупа ( $n = 32$ , середній вік  $61,8 \pm 1,3$ ) складалася з хворих жінок які не палять. Ми вивчали тип коронарного кровообігу, його характер, локалізація пошкодження коронарних артерій та стан колатерального кровотоку.

**Результати:** Встановлено, що у жінок-курців, достовірно частіше, ніж у некурців, реєструються важкі зміни коронарних артерій - гемодинамічно значимі та поширені ураження, переважно в проксимально-медіальних сегментах, з локалізацією переважно у лівій коронарній артерії та її міжшлуночкової гілці, часто із залученням дистальних відділів та мікроциркуляторного русла, що супроводжується надмірним компенсаторним розвитком колатерального кровотоку і переважанням правого типу кровопостачання серця. Незалежно від звички куріння, приблизно у 59,02% жінок виявляються істотні порушення коронарної мікроциркуляції та міокардіальної перфузії, які достовірно частіше виявляються у жінок-курців (75,86%). Не залежно від звички куріння, у третини включених у дослідження жінок з ГКСбпST не виявляли ознак ураження магістральних коронарних артерій, однак у 84,00% з них реєстрували виражені порушення коронарної мікроциркуляції. Таким чином, куріння у жінок призводить до важких дифузних уражень коронарного русла: формування поширених гемодинамічних стенозів в магістральних коронарних артеріях та розвитку грубих порушень міокардіальної мікроциркуляції, що стає основою розвитку ГКСбпST у більш молодшому віці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий коронарний синдром, жінки, куріння, коронароангіографія, мікроциркуляція.

### ABSTRACT

**Introduction:** Acute coronary syndrome is one of the most adverse prognostic clinical forms of ischemic heart disease. In recent years, attention of researchers and cardiologists practical attract female patients due to a substantial increase in the prevalence including acute coronary syndrome, differences in the causes and features of its course. Women often diagnosed myocardial infarction without ST elevation and nonobstructive coronary heart disease associated with coronary spasm or stratification of coronary artery. The study of the pathophysiological mechanisms of myocardial infarction also showed the existence of certain gender differences. However, the available literature contains little data on the impact of smoking on morphological and functional condition of the coronary arteries in women with severe forms of coronary heart disease.

**Aim:** to conduct contrastive analysis of coronary circulation state according to data of coronaryography (CAG) in women with non ST elevation acute coronary syndrome.

**Materials and methods:** 61 women aged 35-77 were examined (middle age  $57,9 \pm 1,2$ ) who were hospitalized because of non ST elevation acute coronary syndrome. Depending on smoking habit all the patients of general group were divided into two subgroups. First subgroup ( $n=29$ , middle age  $54,3 \pm 1,5$ ) consisted of smoking women who had been smoking for 5 years  $\geq 5$  cigarettes a day (an average number of smoked cigarettes per day was 9,8) Second subgroup ( $n=32$ , middle age  $61,8 \pm 1,3$ ) consisted of ill non-smoking women. We studied a type of coronary circulation? its nature, localization and evidence of coronary arteria damage and characteristics of microvascular and collateral blood flow.

**Results:** smoking women with non ST elevation acute coronary syndrome more often have bigger damages of coronary arteria: hemodynamically relevant and diffusive damages mostly located in proximal medial segments often with connected damage of distal segments especially of the left coronary arteria and its interventricular branch that causes a compensatory hypernormal development collateral blood flow and predominance of right blood supply type. Approximately 59,02% of women have sustainable violation of coronary microcirculation and myocardial perfusion, especially in cases of absence of coronary arteria hemodynamically relevant stenosis; much more often (by half) it is observed in smoking women (75,86%) that can be recognized on a coronaryography as rather delayed blood flow and retention of contrast release. One-third of women occurs in the setting of almost unchanged coronary red vessels.

**Conclusion:** durable smoking causes hard vessel damages with the occurrence of hemodynamic stenosis in proximal and medial segments of magistral coronary arteries, which are often connected with their distal (diffusive) changes and more frequent violation in microcirculation system.

**KEY WORDS:** acute coronary syndrome, women, smoking, coronarangiography, microcirculation.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 321-326

## ВСТУП

Гострий коронарний синдром (ГКС) залишається однією з найбільш прогностично несприятливих клінічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС), розвиток якої, незалежно від статі, пов'язаний з високим ризиком тяжких серцево-судинних ускладнень і смерті. В останні роки особливу увагу дослідників і практичних кардіологів привертають пацієнти жіночої статі внаслідок істотного збільшення серед них поширеності ГКС, відмінностей у причинах виникнення та особливостях його перебігу.

Враховуючи високу актуальність цієї проблеми, у 2016 році був опублікований огляд наукового положення Американської асоціації серця, присвячений питанням діагностики і лікування ГКС серед жінок [1]. Згідно його даних впродовж першого року і у наступні 5 років після першого ІМ помирає значно більше жінок, ніж чоловіків: відповідно, 26% проти 19%, та 47% проти 36%. У жінок частіше діагностують ІМ без підйому сегмента ST (ІМбпST) та необструктивну ІХС, пов'язану з коронарним спазмом або спонтанним розшаруванням коронарної артерії. Ризик виникнення серцевої недостатності (СН), інсульту, більш тривалої госпіталізації та ускладнень після коронарних втручань також вищий серед жінок. Наголошується і на особливому преморбідному статусі жінок. Зокрема, у цій статевій групі визначається висока поширеність таких факторів ризику ГКС, як цукровий діабет (СД), артеріальна гіпертензія (АГ), депресія, ниркова дисфункція та куріння.

Згідно з результатами дослідження INTERHEART, куріння, поряд дисліпідемією, є найбільш вагомим фактором ризику розвитку гострих форм ІХС у відносно молодому віці. В останні 30 років кількість жінок - курців в Україні зросла втричі, що в певній мірі пояснює сучасну несприятливу серцево-судинну динаміку в жіночій популяції. Активне й пасивне куріння сприяє зниженню рівня естрогену та пришвидшує настання менопаузи. Остання, у свою чергу, відіграє важливу роль у розвитку атеросклерозу та маніфестації ІХС. Навіть відносно неінтенсивне куріння - до 4 сигарет на день, збільшує ризик ІХС у жінок вдвічі [2]. Жінки-курці мають в 7 разів більше шансів перенести ІМ, особливо в молодому віці [1], що пов'язане як з більшою інтенсивністю атерогенезу в коронарних артеріях курців, так і частішою дестабілізацією цього процесу.

Вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ІМ також засвідчило існування певних гендерних відмінностей. Відомо, що в основі розвитку ГКСбпST лежить дестабілізація атеросклеротичної бляшки з її повним розривом, надрином зі звиразкуванням й геморагіями, та формуванням оклюзивного чи неоклюзивного тромбу [1, 3]. Серед жінок з ГКС неоклюзивні форми коронарного атеротромбозу реєструються частіше, ніж серед чоловіків, що пояснюється протективним впливом на стан артерій їх естрогенового фону. Достатня кількість естрогенів сприяє стабілізації атеросклеротичної бляшки та пригнічує вплив інших чинників ураження інтими артерій [4, 5]. Зокрема, у померлих внаслідок коронарної недостатності осіб жіночої статі в мено- або постменопаузі при автопсії відмічався розрив атеросклеротичної бляшки з тромбозом [6], тоді, як у молодих жінок в перменопаузі частіше виявляли ерозію атероматозної бляшки. Серед інших механізмів розвитку ГКС у жінок називають спонтанне розшарування коронарних артерій (10,8%), коронарний спазм та ерозію атеросклеротичної бляшки коронарної артерії (31%) [7]. Водночас, у доступній літературі міститься недостатньо даних щодо впливу куріння на морфо-функціональний стан коронарних артерій у жінок з ГКС.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи стало проведення порівняльного аналізу стану коронарного кровообігу за даними коронарної ангіографії (КАГ) у жінок з ГКСбпST, залежно від звички куріння.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 61 жінку віком 35 – 77 (середній вік  $57,9 \pm 1,2$ ) років, госпіталізовану з приводу ГКСбпST в інфарктне відділення міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги міста Львова. Верифікація діагнозу проводилася на підставі клініко-анамнестичних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень (ЕКГ, КАГ) згідно рекомендацій робочої групи ESC з лікування ГКС без стійкої елевації сегмента ST [8] та національних рекомендацій Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги "Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST (екстренна, первинна, вторинна (спеціалізована) медична допомога)" [9].



**Таблиця 1.** Поширеність основних типів коронарного кровообігу у жінок з ГКСбпСТ, в залежності від звички куріння

Характеристика	Загальна група (n=61)		I підгрупа (n=29)		II підгрупа (n=32)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Збалансований тип	27	44,26	10	34,48*	17	53,12
Лівий тип	21	34,42	10	34,48	11	34,37
Правий тип	13	21,31	9	31,03*	4	12,5

\*-  $p < 0,05$  – достовірність різниці між I та II підгрупами.

В залежності від звички куріння всі пацієнтки загальної групи були розділені на дві підгрупи: I підгрупа (n=29, середній вік  $54,3 \pm 1,5$ ) – жінки-курці, які на протязі не менше 5 років викурювали  $\geq 5$  цигарок на день (середня кількість викурюваних сигарет – 9,8 на добу), II підгрупа (n=32, середній вік  $61,8 \pm 1,3$ ) – хворі на ГКСбпСТ жінки без цієї шкідливої звички.

Під час проведення КАГ, яка виконувалась з допомогою ангиографу Axiom Artis компанії Siemens (Model No 10144179) з використанням стандартного пакету програм аналізу ангиографічних зображень (QCA), вивчали тип коронарного кровообігу, характер, локалізацію та виразність уражень коронарних артерій, а також особливості мікроциркуляторного та колатерального кровоплину.

У дослідження не включали жінок з вираженою серцевою недостатністю, перенесеним в анамнезі аорто – коронарним шунтуванням чи ендоваскулярним коронарним втручанням.

Статистичну обробку результатів обстеження здійснювали за допомогою програми Statistics ver 10.0 for Windows та програми Microsoft Excel 2010. Оцінку достовірності проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю при  $p < 0,05$  [10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік госпіталізованих з ГКСбпСТ жінок-курців виявився приблизно на 7 років достовірно меншим, ніж у жінок, які не курили ( $54,3 \pm 1,5$  (I) проти  $61,8 \pm 1,3$  (II),  $p < 0,05$ ). Це свідчить про те, що куріння є одним з головних факторів ризику розвитку гострих форм ІХС у більш молодому віці (INTERHEART study).

Нами проаналізовано тип коронарного кровообігу у жінок з ГКСбпСТ, залежно від звички куріння. Тип кровопостачання вважається природженою анатомічною особливістю кровопостачання серця, що може модифікуватися впродовж життя під впливом певних умов та факторів. Найчастішою анатомічною нормою є збалансований тип коронарного кровообігу, при якому права і ліва коронарні артерії однаково добре розвинені і разом беруть участь у кровопостачанні лівого шлуночка. Лівий тип характеризується наявністю домінантної лівої коронарної артерії, яка кровопостачає як всю передньо-бокову, септальну, верхівкову ділянку серця, так і

його нижньо-задню стінку [11]. У нашому дослідженні в загальній групі обстежених жінок найчастіше реєструвався збалансований тип кровопостачання (44,26%), зокрема, - у понад половини (53,12%) осіб II підгрупи та у кожної третьої I підгрупи (34,48%),  $p < 0,05$ . Другим за частотою виявляли лівий тип (34,42%), причому реєстрували його у третини осіб, як серед жінок-курців (I підгрупа) – 34,48%, так і серед некурців (II підгрупа) – 34,37% ( $p > 0,05$ ). Щодо правого типу (21,31%), то він достовірно частіше (майже втричі) зустрічався серед курців, порівняно з некурцями (31,03% (I) проти 12,5% (II),  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

Переважаання правого типу кровопостачання серед курців (I підгрупа) пов'язане ймовірно з частішим гемодинамічним ураженням саме лівої коронарної артерії і її передньої міжшлуночкової артерії при курінні, що компенсаторно стимулює розвиток колатерального кровотоку та безпосередньо правої коронарної артерії [7].

У обстежених жінок вивчено ступінь атеросклеротичного ураження артеріальних судин. Сучасними методами оцінки коронарних стенозів є внутрішньосудинне ультразвукове дослідження (Intravascular ultrasound, IVUS) та визначення коронарного резерву (Fractional flow reserve (FFR)), які, на жаль, на сьогодні недоступні в рутинній клінічній практиці більшості вітчизняних клінік. Тому в нашому дослідженні для оцінки стенозу ми використовували комп'ютерний аналіз виразності коронарного ураження за програмою ангиографу компанії Siemens. Гемодинамічно значимим вважали стеноз коронарної артерії  $\geq 50\%$  [12]. В загальній групі жінок з ГКСбпСТ гемодинамічно значимі ураження вінцевих артерій виявляли у 36 хворих (59,01%), причому достовірно частіше вони реєструвалися у жінок-курців (72,41% (I) проти 46,88% (II),  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

У кожної десятої пацієнтки з ГКСбпСТ загальної групи виявляли гемодинамічно незначимі стенози (9,84%). Їх частка була приблизно однаковою в обох підгрупах і становила, відповідно 10,34% (I) і 9,38% (II),  $p > 0,05$ . Особливої уваги заслуговує те, що приблизно у третини хворих жінок з ГКСбпСТ (31,15% в загальній групі) візуальних стенозів вінцевих артерій при КАГ виявлено не було. При цьому у осіб II підгрупи «інтактні» коронарні артерії візуалізувались достовірно частіше, порівняно з пацієнтками, які мали тривалий анамнез куріння (17,24% (I) проти 43,75% (II),  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

**Таблиця 2.** Ступінь атеросклеротичного ураження коронарних артерій кровообігу у жінок з ГКСбпСТ, в залежності від звички куріння

Характеристика	Загальна група (n=61)		I підгрупа (n=29)		II підгрупа (n=32)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Гемодинамічно значимі ураження	36	59,01	21	72,41*	15	46,88
Гемодинамічно незначимі ураження	6	9,84	3	10,34	3	9,38
Візуальні ураження відсутні	19	31,15	5	17,24*	14	43,75

\*-  $p < 0.05$  – достовірність різниці між I та II підгрупами.

**Таблиця 3.** Питома вага осіб з одно-, дво- та багатосудинними ураженнями коронарних артерій серед жінок з ГКСбпСТ, залежно від звички куріння

Характеристика	Загальна група (n=42)		I підгрупа (n=24)		II підгрупа (n=18)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Одно судинні ураження	19	45,24	12	50,00	7	38,88
Двосудинні ураження	15	35,71	9	37,50	6	33,33
Багато судинні ураження	8	19,04	3	12,50	5	27,77

**Таблиця 4.** Посегментарна поширеність уражень коронарних артерій у жінок з ГКСбпСТ, залежно від звички куріння

Характеристика	Загальна група (n=42)		I підгрупа (n=24)		II підгрупа (n=18)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ураження проксимальних сегментів	26	61,90	20	83,30*	6	55,55
Ураження медіальних сегментів	25	59,52	17	70,83*	8	44,44
Ураження дистальних сегментів	6	14,28	1	4,16*	5	27,70
Дифузні ураження	15	35,71	12	50,00*	4	22,22

\*-  $p < 0.05$  – достовірність різниці між I та II підгрупами.

**Таблиця 5.** Частота ураження магістральних коронарних артерій у хворих жінок з ГКСбпСТ, залежно від звички куріння

Характеристика	Загальна група n=42		I підгрупа n=24		II підгрупа n=18	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Ураження стовбура ЛКА	6	14,28	2	8,33	4	22,22
Ураження ЛКА	31	73,80	20	83,33*	11	61,11
Ураження ПМШГ	26	61,90	18	75,00*	8	44,44
Ураження огибаючої гілки	16	40,47	9	37,50	7	38,88
Ураження ПКА	25	59,52	15	62,50	10	55,50

\*-  $p < 0.05$  – достовірність різниці між I та II підгрупами.

**Таблиця 6.** Характеристика мікроциркуляторного коронарного кровотоку у хворих жінок з ГКСбпСТ, залежно від звички куріння

Характеристика	Загальна група (n=61)		I підгрупа (n=29)		II підгрупа (n=32)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Сповільнення коронарного кровотоку	36	59,02	22	75,86*	17	53,13
Виразений колатеральний кровоток	15	24,59	12	41,37*	3	9,40

\*-  $p < 0.05$  – достовірність різниці між I та II підгрупами.

**Таблиця 7.** Характеристика мікроvasкулярного коронарного кровотоку у хворих жінок з ГКСбпST, залежно від ступеня ураження магістральних в'їцевих артерій

Характеристика	Хворі з гемодинамічними стенозами (n=36)		Хворі без гемодинамічних стенозів (n=25)	
	Абс	%	Абс	%
Сповільнення коронарного кровотоку	20	55,55*	21	84,00
Виразений колатеральний кровоток	14	38,88*	1	4,00

\*-  $p < 0.05$  – достовірність різниці між I та II підгрупами.

Отримані нами результати узгоджуються з даними інших дослідників, згідно з якими до 32% жінок з ГКСбпST виявляють необструктивні форми коронаросклерозу, коли явні візуальні зміни чи стенози на коронарограмах відсутні [13]. При цьому найчастішою причиною ГКС називають розрив гемодинамічно значимої атеросклеротичної бляшки (55%), а у 31% - ерозію атероми коронарної артерії, яка без використання таких додаткових методів обстеження, як optical coherence tomography чи IVUS, ангиографічно не візуалізувалася [14].

Серед 42 жінок загальної групи з виявленими коронарними ураженнями (виключено хворих без видимих уражень,  $n=19$  (табл.2)), нами проведено аналіз їх локалізації та поширеності, в т.ч. за кількістю одночасно уражених судин та їх сегментів (табл.3, 4, 5). Оцінка коронарних уражень за кількістю патологічно змінених артерій засвідчила, що у більшості обстежених жінок загальної групи (45,24%) ГКСбпST виникав на фоні одностудинних уражень. Вони домінували у двох підгрупах, проте серед пацієнток I підгрупи реєструвалися дещо частіше (50,00% (I) проти 38,88% (II),  $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Двостудинні зміни виявлялись приблизно у третини хворих обох підгруп (37,50% (I) проти 33,33% (II),  $p > 0,05$ ). Найрідше констатували багатостудинні ураження, які реєструвалися частіше в II підгрупі (12,50% (I) проти 27,77% (II),  $p > 0,05$ ) (табл. 3), хоча отримані дані не досягли достатнього рівня достовірності.

Поширеність атеросклеротичних уражень визначали шляхом оцінки гемодинамічно значимих стенозів у проксимальних, медіальних та дистальних сегментах коронарних артерій. Найбільшою в загальній групі виявилася частка пацієнток з ураженнями проксимальних та медіальних сегментів (61,90% та 59,52% відповідно), причому вони достовірно частіше реєструвалися серед жінок-курців (I підгрупа) (83,30% та 70,83%), порівняно з некурцями (II підгрупа) (55,55% та 44,44%),  $p < 0,05$  (табл. 4).

У найменшій частки хворих загальної групи реєструвалися ураження дистальних сегментів (14,28%). Достовірно частіше їх виявляли в II підгрупі (4,16% (I) проти 27,70% (II),  $p < 0,05$ ). У третини всіх включених у дослідження пацієнток (35,71%) відмічались дифузні ураження коронарних артерій зі стенозами у

проксимальних, медіальних та дистальних сегментах. Полісегментарні множинні атеросклеротичні зміни були виявлені у половини жінок з анамнезом куріння - удвічі частіше, порівняно з некурцями (50,00% (I) проти 22,22% (II),  $p < 0,05$ ) (табл. 4). Таким чином, тривале куріння призводить до важких судинних уражень з виникненням гемодинамічних стенозів у проксимальних і медіальних сегментах магістральних коронарних артерій, які часто поєднуються з їх дистальними (дифузними) змінами [15].

Аналіз локалізації ураження в'їцевих судин засвідчив, що в загальній групі жінок у більшості випадків виявляються ураження лівої коронарної артерії (ЛКА) (73,8%) та її передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) (61,9%). У жінок-курців патологічні зміни в цих артеріях реєструються достовірно частіше, ніж у пацієнток без звички куріння. Зокрема, у I групі ураження ЛКА та ПМШГ виявляли у 83,33% та 75,00%, в II групі, відповідно, - у 61,11% і 44,44% випадків ( $p < 0,05$ ) (табл. 5). Ураження стовбура лівої коронарної артерії виявляли у 14,28% жінок загальної групи і дещо в жінок, які не мали шкідливої звички куріння (8,33% (I) проти 22,22% (II),  $p > 0,05$ ). Майже однаково часто реєструвалися ураження огинаючої гілки (37,50% (I) і 38,88 (II),  $p > 0,05$ ). В загальній групі хворих, ураження правої коронарної артерії (ПКА) виявляли у 59,52% випадків і, причому частота її ураження була незначно вища у жінок – курців, порівняно з некурцями (62,5% (I) проти 55,5% (II),  $p > 0,05$ ) (табл. 5).

Відомо, що причиною ГКС можуть бути не лише стенотично уражені атеросклеротичним процесом коронарні судини з явними змінами на КАГ, але й інші механізми дестабілізації коронарного кровоплину, що виникають на фоні ангиографічно інтактних в'їцевих артерій. Ще у 1967 американські дослідники на чолі з Н.І. Кемп доказали можливість ішемії міокарда без ураження магістрального коронарного русла та виникнення ГКС у жінок з інтактним в'їцевими артеріями. Серед причин називають мікроvasкулярні порушення, рарефікацію капілярної сітки, дисфункцію ендотелію, причому переважно на рівні дрібних судин без залучення магістрального русла, що призводить до порушення перфузії міокарда і, як наслідок, - ішемічних пошкоджень міокарда [16]. Нами проаналізовано функціональний стан дистального коронарного кровотоку. У 36 хворих (59,02%) загальної

групи відмічались непрямі ознаки порушення коронарної мікроциркуляції та міокардіальної перфузії, що на ангіограмі виявлялися сповільненням коронарного кровотоку та запізненим вивільненням контрасту з коронарного русла (більше 6-7 систол) [16]. Достовірно частіше ці ознаки реєструвалися серед курців (75,86% (I) проти 53,13% (II),  $p < 0,05$ ) (табл. 6).

Крім того, розлади коронарної мікроциркуляції були більш характерними для жінок з ГКС, у яких виявляли переважно «інтактні» магістральні вівцеві артерії - 84,00%, проти 55,55% серед жінок, у яких були візуалізувались гемодинамічні стенози ( $p < 0,05$ ) (табл. 7).

Ознаки надмірного розвитку колатерального кровотоку також достовірно частіше реєстрували у жінок-курців - у 41,37% (I) проти 9,40% (II),  $p < 0,05$  (табл. 6), та жінок з ГКСбпST, у яких виявляли гемодинамічні стенози, на відміну від осіб без гемодинамічно значимих коронарних уражень (відповідно, 38,88% (I) проти 4,00% (II),  $p < 0,05$ ) (табл. 7).

## ВИСНОВКИ

1. Куріння є одним з головних факторів ризику розвитку ГКСбпST серед жінок у більш молодому віці.
2. У жінок-курців, достовірно частіше реєструються істотно важчі ураження коронарних артерій - гемодинамічно значимі та дифузні ураження, переважно проксимально-медіальних сегментів, часто із залученням також і дистальних сегментів, з локалізацією у лівій коронарній артерії та її міжшлуночкової гілці, що супроводжується надмірним компенсаторним розвитком колатерального кровотоку з переважанням правого типу кровопостачання серця.
3. Приблизно у 60% жінок виявляються істотні порушення коронарної мікроциркуляції та міокардіальної перфузії, особливо у випадках відсутності гемодинамічно значимих стенозів коронарних артерій, причому достовірно частіше (у півтора рази) у жінок-курців, що на КАГ виявляється значним сповільненням кровотоку і затримкою вивільнення контрасту (більше 7 систол).
4. У третини включених у дослідження жінок ГКСбпST виникав на фоні візуально незмінених коронарних артерій на ґрунті виражених порушень коронарної мікроциркуляції, ознаки яких виявляли у 84,00% з них.

## ЛІТЕРАТУРА

1. D. Mozaffarian, E. J. Benjamin, A. S. Go, [et al.], Mozaffarian D. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2016, Vol. 131, 28–360.
2. В. З. Нетяженко, О. М. Барна, Ішемічна хвороба серця у жінок: особливості факторів ризику. *Український кардіологічний журнал*, 2003, №2, 17-24.
3. К. М. Амосова, О. Т. Стременюк, В. І. Захарова, Нейнвазивна оцінка гемодинамічно незначущого атеросклерозу коронарних артерій серця у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця. *Серце і судини*, 2011, № 4, 68 – 73.

4. А. Н. Корж, Атеротромбоз: современные патологические и терапевтические аспекты. *Международный медицинский журнал*, 2007, №3, 46-50.
5. A. P. Burke, Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *American Heart*, 2001, Vol. 141, suppl. 2, 558-562.
6. О. Т. Стременюк, Гемодинамічно незначущий атеросклероз коронарних артерій: визначення, патогенез, клінічна значущість, діагностика, можливості лікування і профілактики. *Серце і судини*, 2012, №3, 92-101.
7. L. J. Shaw, R. Bugiardini, C. N. Merz, Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *JACC*, 2009, Vol.54, 1561-1575.
8. J. P. Bassand, C.W. Hamm, D. Ardissino, [et al.], Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*, 2011, Vol. 93, 2999-3054.
9. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST: Наказ МОЗ України № 164 від 03.03.2016.
10. В. Ф. Москаленко, О. П. Гульчій, М. В. Голубчиков [та ін.], Біостатистика., за загальною редакцією члена-кореспондента АМН України, професора В. Ф. Москаленка. – К.: Книга плюс, 2009, 184.
11. <http://cardiolog.org/cardiohirurgia/endovascularnaja-xirurgija/anatomy-coronary.html>.
12. G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, [et al.], ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal*, 2013, Vol. 34, 2949 -3003.
13. E. R. Gehrie, H. R. Reynolds, A.Y. Chen [et al.], Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *American Heart Journal*, 2009, Vol. 158, 688-694.
14. Н. Т. Ватулін, Е. В. Ещенко, Ю. П. Гриценко, [и др.], Острый инфаркт миокарда у женщин. Обзор научного положения Американской ассоциации сердца. *Практична ангіологія*, 2016, № 2, 34-40.
15. I. Njølstad, E. Arnesen, P. G Lund-Larsen, Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: a 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*, 1996, Vol. 93, 450-456.
16. Я. К. Рустомова, М. Н. Алехин, Б. А. Сидоренко, [и др.], Патогенез, клиника и диагностика коронарного синдрома X. *Кардиология*, 2008, №11, 74-78.

## АДРЕСА ДЛЯ КОРЕСПОНДЕНЦІЇ

Артем Бедзай

тел.: +380979515792, +380504163283

e-mail.: artem.bedzay@gmail.com

Nadesłano: 20.12.2016

Zaakceptowano: 18.04.2017



## GERD: CLINICAL SOLUTIONS OF PROBLEMS IN GENERAL PRACTICE

### GERD: ROZWIĄZANIA PROBLEMÓW SPOTYKANYCH W CODZIENNEJ PRAKTYCE KLINICZNEJ

Viacheslav Chernobroviy, Serhij Melashchenko, Oleh Ksenchyn

VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY NAMED BY N. I. PIROGOV, VINNYTSIA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** A systematic review of the results of 15 epidemiological studies showed that the prevalence of GERD in the population of Western Europe and North America is 10-20%. The frequency of GERD prevalence in the population is obviously higher than that according to the data of statistics, due to the fact that only a small amount of patients with heartburn apply for medical care, and the fact that not all doctors, especially general practitioners, devote sufficient attention to this problem. However, one of the features of modern clinical medicine is that diseases lose their mono- morbid character and more often becomes comorbid.

**The aim:** To explore the features of acid production and level of acid influence in the stomach and esophagus in patients with isolated GERD, hypertension and their comorbidity.

**Materials and methods:** For this study 4 groups were selected: group of patients with GERD, a group of patients with hypertension, the group of patients with comorbid hypertension and GERD and group without GERD and hypertension (total 78 patients). To all the patients 3-channel gastro esophageal pH monitoring was performed. In our case, we conducted a 3-hour version of the survey with standardized provoking breakfast. All patients underwent assessment of gastric secretion by original integrative indicators that reflect basal pH, number of different types of refluxes, duration of alkalization in stomach after meal.

**Results:** GERD patients with hypertension and without are demonstrating an equal number of acid and all (nonacid + acid) reflux which is 18.9 against 19.8 ( $p > 0.05$ ). But the difference between the two groups was that in patients with concomitant hypertension longer refluxes 309.3 to 179.1 ( $p < 0.05$ ) were observed and the total acid exposure tends to be prolonged - 25.9 to 20.9 ( $p > 0.05$ ).

Our analysis of the state of gastric secretion on the results of 200-minute intra gastric pH monitoring, showed as expected more intensive acid in both groups of patients with GERD. The most "acidic" patients were GERD patients with hypertension, but compared with similar patients without hypertension, the difference was false due to the relatively small size of the samples.

**Conclusion:** Comorbidity of GERD and hypertension is characterized by severe pathological dysmotility in the lower third of the esophagus, unlike isolated GERD, which affects the increase in acid exposure and susceptibility to long reflux. A factor that may add to burden of GERD in combination with hypertension may be gastric hyperacidity and a clear predisposition to obesity.

**KEY WORDS:** Gastroesophageal reflux disease, hypertension, 3-channel gastroesophageal-pH monitoring.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 327-333

#### INTRODUCTION

A systematic review of the results of 15 epidemiological studies showed that the prevalence of GERD in the population of Western Europe and North America is 10-20% [1]. The frequency of GERD prevalence in the population is obviously higher than that according to the data of statistics, due to the fact that only a small amount of patients with heartburn apply for medical care, and the fact that not all doctors, especially general practitioners, devote sufficient attention to this problem. However, one of the features of modern clinical medicine is that diseases lose their mono- morbid character and more often becomes comorbid. Recently, there is more information about such combinations like arterial hypertension (AH) and acid-dependent diseases (ADD) including gastroesophageal reflux disease (GERD). [2] Thus, Brazilian authors highlighted the results of a study during which the frequency and structure of the related GERD diseases in patients 18-80 y.o were investigated. It was declared that

hypertension was the most frequent comorbid illness, and was found in 21% of patients with GERD [3]. The interaction between the digestive system and the cardiovascular system shows a great concern. Common pathogenic and etiological processes suggest that comorbidity of these diseases is not accidental and it's a clinical problem, particularly in general practice - family medicine.

#### THE AIM

To explore the features of acid production and level of acid aggression in stomach and esophagus in patients with isolated GERD, hypertension and their comorbidity.

#### MATERIALS AND METHODS

For this study 4 groups were selected: group of patients with GERD, a group of patients with hypertension, the group

**Table 1.** Summary table of data in investigated

Groups of patients	without GERD and AH	GERD without AH	AH without GERD	GERD and AH
Quantity of patients in group	19	19	19	21
male	6	7	6	7
female	13	12	13	14
Middle age (years, M $\pm$ m)	52,1 $\pm$ 3,1	49,6 $\pm$ 2,5	59,6 $\pm$ 1,4	58,4 $\pm$ 1,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> , M $\pm$ m)	25,2 $\pm$ 1,3	25,6 $\pm$ 1,1	29,1 $\pm$ 1,1	30,4 $\pm$ 1,1
Endoscopy-positive GERD	0	4	0	5
Quantity of acidic refluxes (M $\pm$ m)	3 $\pm$ 0,9	11,3 $\pm$ 1,6	0,9 $\pm$ 0,5	11,1 $\pm$ 1,4
Common quantity of refluxes (M $\pm$ m)	11,7 $\pm$ 1,6	19,8 $\pm$ 2,4	10,4 $\pm$ 1,5	18,9 $\pm$ 2,3
Duration of the longest reflux (sek., M $\pm$ m)	44,3 $\pm$ 24,2	179,1 $\pm$ 43,1*	27,6 $\pm$ 15,8	309,3 $\pm$ 58,13*
% of time when pH <4 in esophagus(M $\pm$ m)	3,77 $\pm$ 2,3	20,9 $\pm$ 5,6	0,05 $\pm$ 0,05	25,9 $\pm$ 6,01

\* are marked indicators, where is statistical significant difference

of patients with comorbid hypertension and GERD and group without GERD and hypertension. Characteristics of groups by age and gender features are presented in the general table (Table 1). For basis diagnosis of GERD principles of the Montreal consensus 2006 were taken. The following criteria were used:

1) The erosion of the esophagus in endoscopy 2) Episodes of heartburn more than 1 time per week, 3) Equivalents of acid reflux (cough, cardialgia, hoarseness of voice, etc.) confirmed by pathologic reflux or its combination with symptoms during intraesophagus pH monitoring 4) Positive results of weak IPP-test [4]. The presence of any two criteria which are listed above considered confirmation of GERD. Hypertension was defined by the based criterias of unified clinical protocol of Ukraine Health Care Department. The group of patients without GERD included dyspeptic patients who by age and gender composition were similar to group with GERD. The most frequent diagnosis was functional dyspepsia (FD) and other variants of gastric dyspepsia – H.pylori- and NSAID-associated. Excluded in the criteria from the study of the patients were: Age up to 30 years or above 75 years, pregnancy and lactation. According to the result of the studies on hypertension, patients in all groups mostly belonged to the middle age group - 45-65 years. Also investigation did not include patients who had peptic ulcer who underwent resection of the stomach, had Zollinger-Ellison syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease in the active phase, chronic heart failure above IIIFK by NYHA, chronic kidney disease with GFR less than 30 mL / min, pulmonary failure above IIst., hepatic encephalopathy phenomenon above IIst., and portal hypertension II – IV for Baveno. In conditions of diagnostic gastroenterology interdisciplinary laboratory at the Department of Internal and Family Medicine VNMU named by M.I Pirogov 3-channel gastroesophageal pH monitoring was performed for all patients. In our case, we conducted a 3-hour version of the survey with standard provocative breakfast. The survey included 45 minutes of pH data documentation before provocative standard

breakfast (507 calories) and 140 minutes after. The pH monitoring was carried out in three loci (Figure 1): in the esophagus (5 cm above the lower esophageal sphincter), gastric cardia (6cm lower LES) and stomach (17 cm below LES). The criterion for the proof of pathological reflux was the presence of more than 6 acid reflux for 3-hour examination. [5] All patients underwent assessment of gastric secretion by original integrative indicators that consider basal pH, duration of postprandial alkaline period in stomach or increase of gastric secretion during hypoacidity[6,7,8].

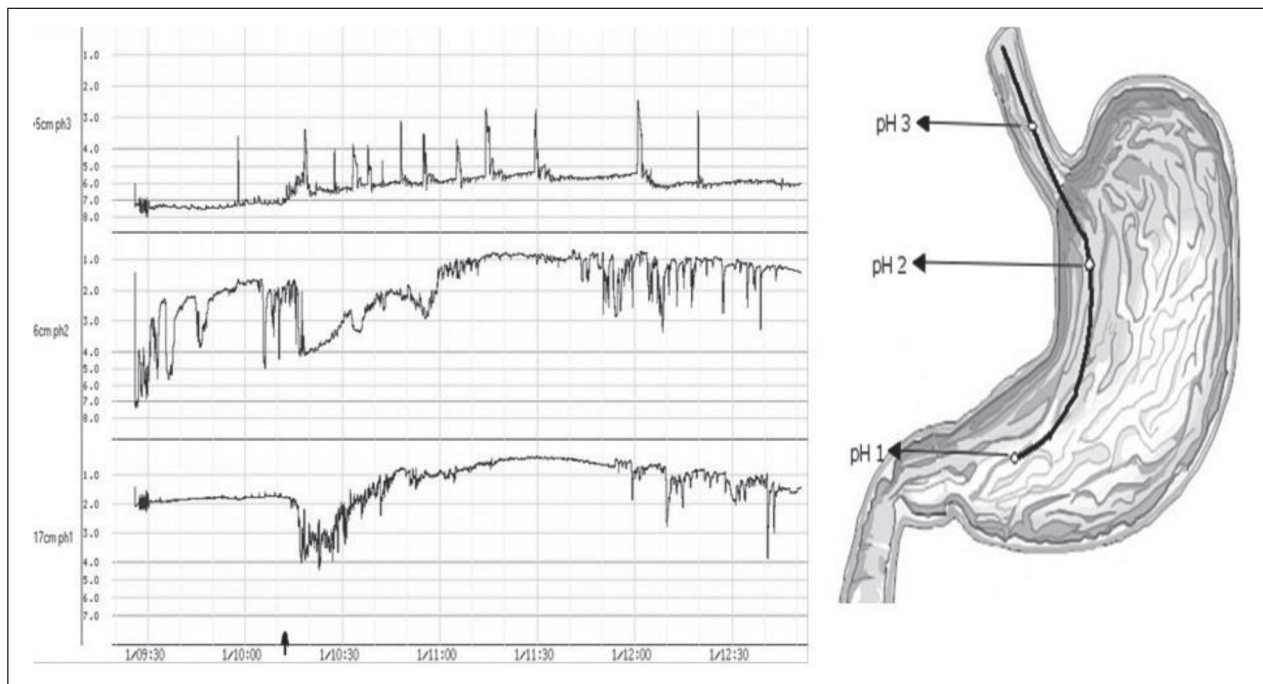
Statistical data processing was carried out using the statistical grouping of applied programs «MedCalc 11.3.3.0» (MedCalc software bvba, Holland) calculation of the arithmetic mean and its standard deviation, coefficient of rank correlation Mann-Whitney.

## RESULTS AND DISCUSSION

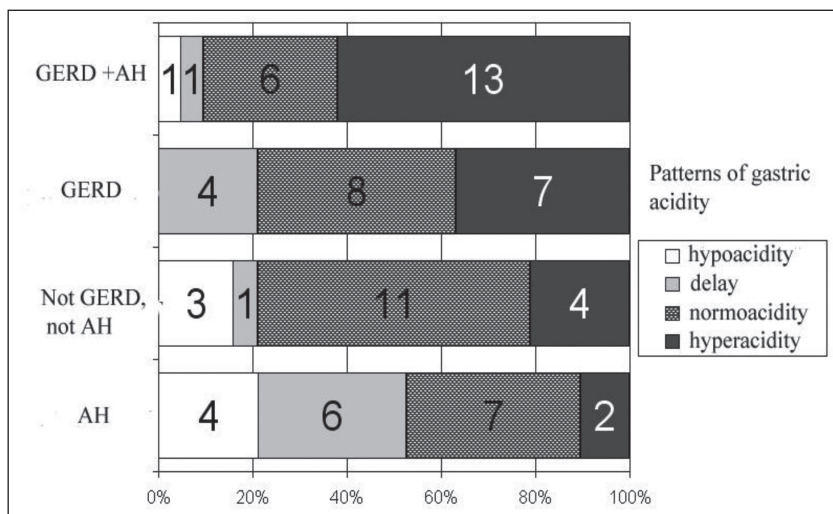
Our studies of intracavitary acidogenic function in clinical groups allowed us to create a view of the nature of the pathological physiology of acid reflux and patients with digestive disorders of the upper gastrointestinal tract in combination with an increase of blood pressure. The results are shown in Table 1.

Analyzing BMI in all four groups it was an obvious fact that patients with hypertension together with GERD and without it were significantly more prone to obesity - 29,9  $\pm$  0,8 against 25,6  $\pm$  0,8 ( $p = 0.0002$ ). At the same time we know from the literature that in GERD, obesity is an important part of the pathogenesis. But our observations found no increase in BMI in the group without GERD and AH. So obesity is increasingly associated with hypertension than GERD.

Patients with GERD and without hypertension showed the same number of acid and all (acid + non-acid) refluxes 18.9 against 19,8 ( $p > 0.05$ ). But the difference between the two groups was that in patients with concomitant hypertension observed prolonged refluxes 309.3 to 179,1 ( $p < 0.05$ ) and a total acid exposure tends to extend between - 25.9 to 20.9 ( $p > 0.05$ ). Extension of these indicators can be explained by



**Fig.1.** Example of record of 3-channel gastroesophageal pH monitoring.



**Fig.2.** Results of intragastric pH-monitoring after taking a standardized breakfast. Quantitative distribution of acidity patterns in stomach.

the presence of hiatal hernia or deterioration of mechanical and chemical esophageal clearance after getting the reflux contents. In our opinion the last is more probable. Recently the significance of such disorders as ineffective esophageal motility (ineffective esophageal motility - IEM), which heightens clinical symptoms of GERD were discussed [9]. In literature there is an evidence of a negative impact on the dominance of the sympathetic system on esophageal motility [10]. Given the fact that patients with hypertension are hyper sympathetic, there is a clear deterioration in acid exposure in the esophagus. Pathogenetic trigger of decompensation is considered as an autonomic dysfunction with subsequent worsening of GERD, seen as a factor in infectious gastrointestinal pathology [11].

Our analysis of the state of gastric secretion according to the results of 200-minutes intragastric pH monitoring showed expected more intensive acid in both groups of patients with GERD (see Figure 2). In half of the patients (20 of 40) were observed with a pattern of hyperacidity. At the same time, total group “without GERD without hypertension” and “hypertension without GERD” hyperacidic patients were only 20% ( $p < 0.009$  by Fisher’s exact test). The explanation of this phenomenon may be the fact that both groups of patients without GERD consisted of patients with dyspepsia (FD, NR- and NSAID-associated), mostly middle-aged (45-65 years), which is often atrophic changes of gastric mucosa. Heartburn and other manifestations of GERD are absent in this group because the reflux content is

not aggressive - sour. At the same time, esophagus is slightly acidic and the alkaline reflux was frequent (see Table 1).

The most "acidic" patients are patients with GERD and hypertension, but compared with similar patients without hypertension, the difference was likely due to the relatively small size of the samples. Probable explanation of hyperacidity at group which includes patients with hypertension may be the state dominance of the sympathetic autonomic system [12]. Acidity, which is measured at intragastric pH meters, depends not only on the atrophy / hyperplasia of major glands, but also on how responsive the stomach is to mechanical and chemical irritations. We noticed that the group "without GERD and AH" is often recorded acidic breaking pattern (see. Figure 2), that in these patients excitation secretion occurred only after a standardized breakfast and content of organ was almost acidic. In the group "of GERD and AH", from 21 patients, only one patient had a special version of secretion.

## CONCLUSIONS

1. Comorbid course of hypertension and GERD is characterized by severe pathological dysmotility in the lower third of the esophagus, unlike isolated GERD, which manifests on an increase of acid exposure and susceptibility to long reflux.
  2. A factor that may add to burden of GERD in combination with hypertension may be gastric hyperacidity and a clear predisposition to obesity.
- Prospects for further developments.

More severe gastroesophageal reflux in patients with GERD in combination with hypertension require more detailed study of the pathogenesis of these disorders, thus finding effective treatment. Hypothetical assumptions expressed in our discussion about the negative floated hypertonus sympathetic nervous system and the possible negative impact of hiatal hernia requires studies with concurrent evaluation of autonomic nervous system tone and quality diagnosis of diaphragmatic hernia. Solutions to these problems are common to both diseases important

for GPs, because of the overwhelming number of patients treated at the primary level, and that a general practitioner, encountering such patients should take into account the mutual influence of these diseases.

## REFERENCES

1. Dent J., El-Serag H. B., Wallander M. A., Johansson S.: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Gut.*, 2005, Vol.54, 710-717.
2. Вдовиченко В. І., Острогляд А. В.: Курченко Л. М. Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію. *Український терапевтичний журнал*, №2, 35-38.
3. Nandankar S., Talley N.J.: Epidemiology and natural history of reflux disease. *Baillieres best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2006, Vol.5, 743-757.
4. de Leone A., Tonini M., Dominici P., Grossi E., Pace F.: The proton pump inhibitor test for gastroesophageal reflux disease: Optimal cut-off value and duration. *Dig. Liver. Dis.*, 2010, V.42, N 11, 785-790.
5. Мелашенко С. Г., Кузенко Ю. Г.: Спосіб діагностики ГЕРХ. Патент №2014 00749 від 27.01.2014р.
6. Мелашенко С. Г., Єрмілова Г. В., Ткачук Т. М., Низькошапка С. М.: Спосіб діагностики атрофічного та гіперсекреторного гастритів. Патент UA 80751U від 10.06.2013р.
7. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАМН, проф. В.Т. Ивашкина - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013, 32.
8. Чернобровий В. М., Колісник С. П., Заїка С. В.: Спосіб експрес-діагностики та контролю лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Пат. № 13105 від 15.03.2006, Бюл. №3, 2006р.
9. Lee K. J., Kim J. H., Cho S. W.: Prevalence of ineffective esophageal motility and its relevance to symptoms and esophageal acid exposure in Korean patients referred for foregut symptoms. *Digestion*, 2006, V.73(N 2-3), 171-177.
10. Chen C. L., Orr W. C. [et al.]: Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive esophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2006, V.41(N9), 1001-1006.
11. Головской Б. В., Хомаева Я. Б.: Периферические вегетативные синдромы при гастроэнтерологических заболеваниях. *Гастро-бюллетень*, 2000, №1-2, прил. 1, 19.
12. Mancica G., Grassi G.: The Autonomic Nervous System and Hypertension. *Circ Res*, 2014, V.114, 1804-1814.

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Viacheslav Chernobroviy**

Department of internal and family medicine,  
Vinnytsia National Medical University named by N. I. Pirogov,  
Pirogov Str., 56, 21018 Vinnytsia, Ukraine  
tel.: +380679849398  
e-mail.: pavlovao1963@mail.ru

**Nadesłano:** 10.01.2017

**Zaakceptowano:** 20.04.2017



## BLOOD MOTION: TURBULENT OR LAMINAR?

### PRZEPŁYW KRWI: TURBULENTNY CZY LAMINARNY?

**Alla P. Stepanchuk**

HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** The issue on the mode of blood motion in the bloodstream, where the arterial and venous flow is significantly different, has been of greater concern recently. However, the conclusions are largely based on the analysis of the geometric orientation in the wall of arteries of smooth muscle elements.

**The aim** of our study was to examine the characteristics of the prominent configuration of cardiac cavities and arterial vessels.

**Materials and Methods:** The material for study were specimens of human heart, rabbit aorta and arterial microvessels of rat salivary glands, examined by injection and corrosive methods, scanning and transmission electron microscopy.

**Results:** Specific attachments are to be involved to transform the laminar flow of blood into the turbulent one. We hypothesize that appendages in the atria and muscular trabeculae of heart in the ventricles with particular orientation to the bloodstream from the atria into the aorta and pulmonary trunk should be assigned to such attachments. The longitudinal axes of the auricles are at the right angle to the axial blood flow from the atria to the ventricles. Compound relief of the right auricle is caused by the pectineal muscles and compound relief of the left auricle by the coral-like processes. Vortex flow is formed due to configuration of such relief in auricular systole, which is superimposed on the main bloodstream from the atria to the ventricles, making it turbulent. Ventricles of the heart, due to contractive activity of muscular trabeculae are the place of origination of vortex motion of blood in the initial parts of pulmonary and systemic circulations. Muscular trabeculae in the left ventricle have right-handed helical path with large slope of turns from the apex of the heart to its base, whereas in the right ventricle they are of left-handed flabelliform orientation from the cardiac apex to cardiac base.

Such position suggests that the turbulence of blood flow, originating in the cardiac cavities, is dictated by the need for even mixing of blood corpuscles while moving on the arteries. We believe that consumed energy could be enough for overcoming a resistance in the main arteries, in the wall of which there is a lack of active contraction elements. Intimal relief of the rabbit aorta is represented by the distinctly pronounced folds, longitudinally oriented on the steep spiral. They acquire especially steep (whirlpool or vortex) nature in the area of the opening into the intercostal arteries, which, as it is well known, in contrast to the aorta, are assigned into the arteries of the mixed type. Minor arterial microvessels (metarterioles-like type) have similar internal relief of the wall, which must extrude into the inner lumen of nuclear zones of endothelial cells. But the motion of blood in the arterial microvessels will greatly depend on the wave myogenic activity of smooth myocytes in their wall. Specific orientation of smooth muscle elements in the arterial microvessels is directed onto the formation of turbulent blood flow, contributing to its better mixing and ten-time increase in the intensity of metabolic processes.

**Conclusion:** The findings show that the conditions of hemodynamics in the great blood vessels suppose turbulent motion of blood that emerges in the cardiac cavities, which is necessary for even mixing of blood corpuscles and their orderly distribution in homogeneous erythrocytic mass that would have been impossible in conditions of laminar motion of blood.

**KEY WORDS:** auricles, ventricle, arteries, turbulent blood motion.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 331-334

#### INTRODUCTION

The issue on the mode of blood motion in the bloodstream, where the arterial and venous flow is significantly different, has been of greater concern recently. The significant number of morphological and physiological indicators show that the laminar motion of blood prevails in the venous flow, whereas in the arterial flow it becomes turbulent, requiring not only additional expenditure of energy, but also a particular configuration of arterial vessels [1, 2]. It is noteworthy that such approach is not new; it has been theoretically grounded by the findings of examination of the blood vessels at the end of the last century, made by V.V. Kupriyanov [3] and A.N. Pshenichnyi [4].

However, the conclusions have been largely based on the analysis of the geometric orientation in the wall of arteries (relative to its longitudinal axis) of smooth muscular elements.

#### THE AIM

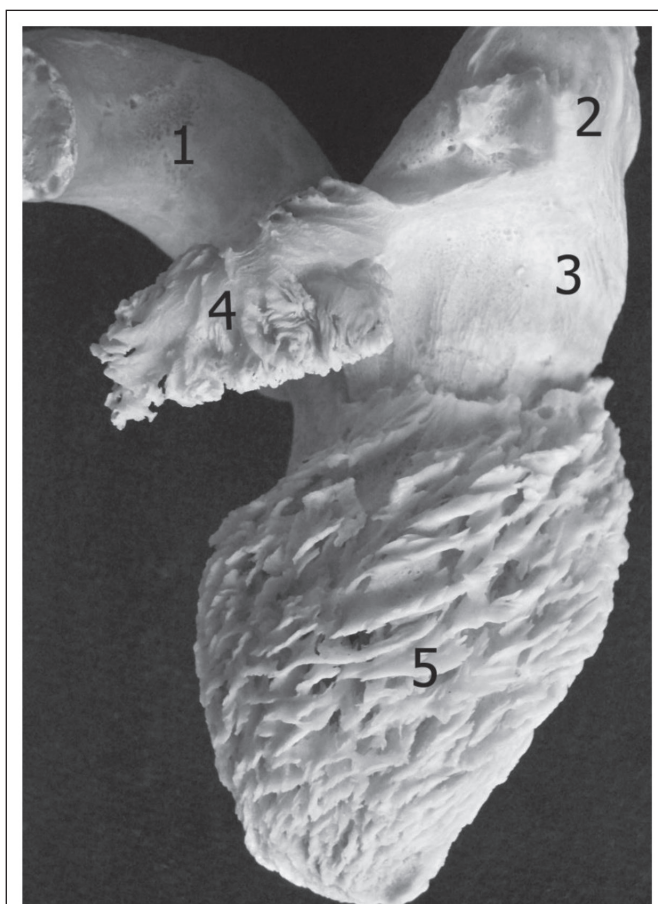
The paper was aimed at the study of characteristic features of the topographic configuration of cardiac cavities and arterial vessels.

#### MATERIALS AND METHODS

The material for study were specimens of human heart, rabbit aorta and arterial microvessels of rat salivary glands, examined by the injection and corrosive methods, scanning and transmission electron microscopy.

#### RESULTS AND DISCUSSION

The analyzed plastic casts of cardiac cavities shows that longitudinal axis of both right and left auricles are at the (90°) right angle to the axial blood flow from the atria to the ventricles that should be considered as a special ad-



*Plastic cast:*

1 – aorta; 2 – superior (sine) part of the left atrium;  
3 – inferior (infundibular) part of the left atrium;  
4 – left auricle; 5 – left ventricle.

**Fig. 1.** Internal topography of human left heart.

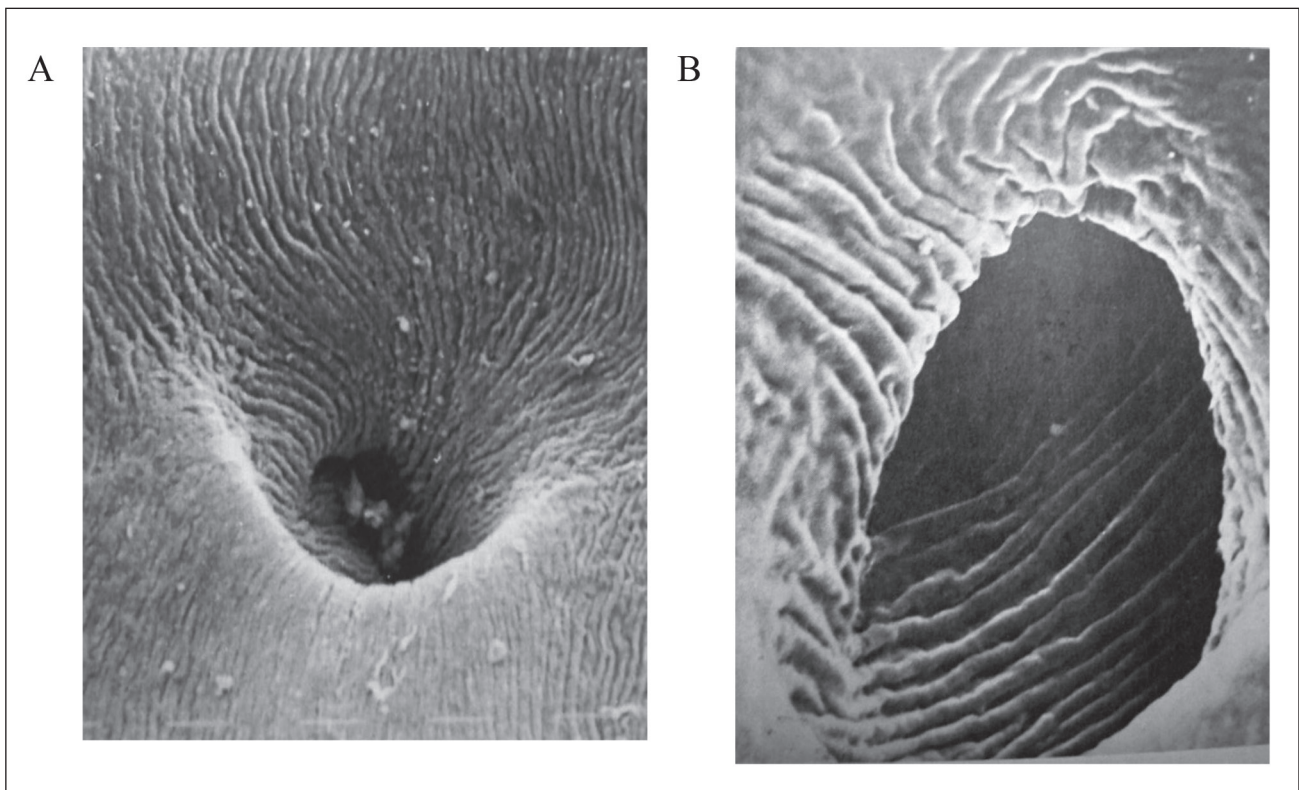
aptation which leads to formation of vortex flows during auricular systole, superimposed on the main bloodstream from the atria to the ventricles, making it turbulent. (Fig.1). We hypothesize that the sphere of the right auricle should be seen more extensively, assigning to it those part of the right atrium wal which has pectineal trabeculae on the inner surface, oriented across the long axis of the auricle. Therefore, currently, we stick to the same opinion according to which the area of the right auricle, due to presence of pectineal muscles and deep furrows between them is a special adaptation which leads to formation of vortex flows during auricular systole, superimposed on the main bloodstream from the atria to the ventricles, making it turbulent. The topography of the left auricle is determined by the coral-like processes and furrows between them.

At the first sight the topography of ventricular cavities may seem to be irregular. In fact, it is presented by deeply pitted orbicular surface, negatively displaying the configuration of muscular trabeculae, in which their right-side motion with big slope of turns from the apex to the base of the heart is viewed. The most revealing difference

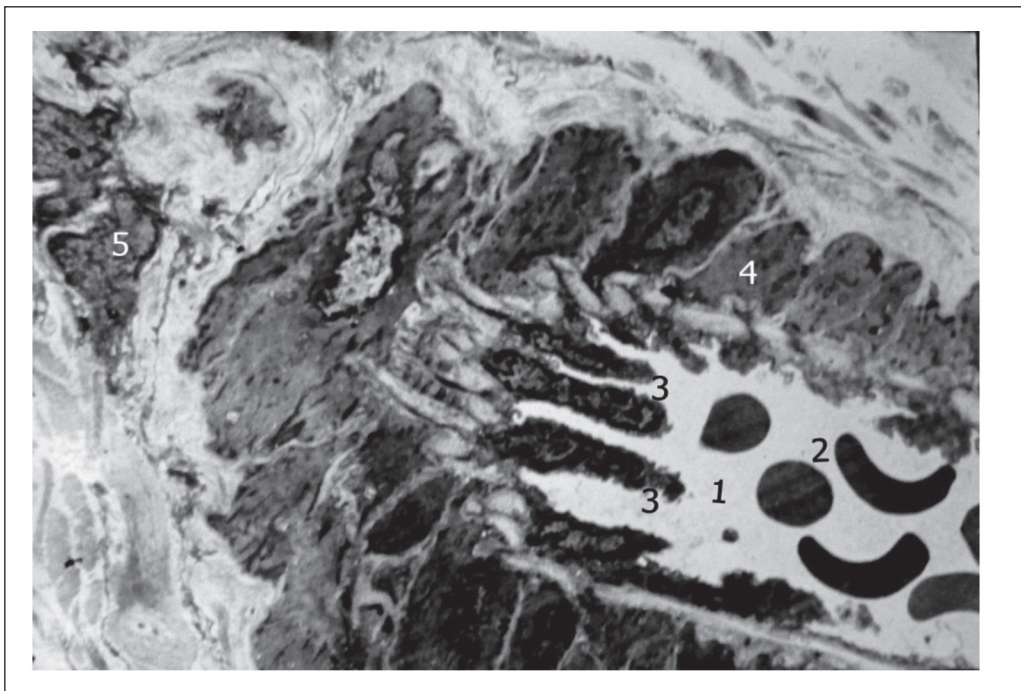
has the topography of the inner surface of the left ventricle. It is obvious that this anatomical feature (spiral or helical orientation of muscular trabeculae) is determined by the function. We hypothesize that due to this fact the blood motion in the left ventricle in systole should acquire a nature of circular vortex that leads to increased turbulence in the aorta. Consequently, the ventricular cavities, due to the special configuration and contractile activity of muscular trabeculae, are the place of origination of the blood vortex motion in the primary parts of the pulmonary and systemic circulation. It should be taken in consideration that the movement of fluids in turbulent mode requires more energy than when in laminar one as it is expended not only to overcome the forces of internal friction between the layers, but also in the process of mixing, evoking in the fluid additional shear stresses, leading to the fact that its particles, while mixing, move on the most bizarre, constantly changing pathways.

Such position suggests that the turbulence of blood flow, originating in the cardiac cavities, is dictated by the need for even mixing of blood corpuscles while moving on the arteries. We believe that the expended energy could be enough for overcoming a resistance in the main arteries, in the wall of which there is a lack of active contraction elements. As it well known, such vessel is the aorta.

In the context of the issue under consideration it would be useful to figure out what topography has the inner surface of the aorta wall. Judging from the publications, which consider the issue of hemodynamics peculiarity in the main blood vessels and the behavior of the corpuscles in the blood flow on them, the morphological aspect of the problem has not been taken into account by the authors. The papers, studying the rheology of blood, a priori consider it to be smooth. Probably, at that time the authors had no concrete visual data, in connection with which they proceeded from the idea that the inner surface of the main arteries is smooth. In fact, this view is erroneous. In support of this we can refer to the findings, contained in the “Atlas of Cells, Tissues and Organs Scanning Electron Microscopy”, edited by O.V. Volkova, V.A. Shahlamov and A.A. Mironov [5], as well as in the theses of E.V.Vlasova [6], accomplished at the Department of Human Anatomy at “Ukrainian Medical Stomatological Academy”, supervised by Professor Yu.P. Kostilenko, presenting the high-quality scans illustrating that the intimal topography of the rabbit aorta is represented by the distinctly pronounced folds, longitudinally oriented on the steep spiral (Fig. 2). They acquire especially steep (whirlpool or vortex) nature in the area of the opening into the intercostal arteries, which, as it is well known, in contrast to the aorta, are assigned to the arteries of the mixed type. The morphological evidences leave no doubt that the arterial blood flow possesses a structure to sustain physiologically required swirling movement of blood, which, according to our data, enables an equal distribution in mass flow of erythrocytes of another (fewer) corpuscles. In addition to this, it has been found that the minor arterial microvessels (metarterioles-like type) have similar internal topography of the wall, too, due to bulging



**Fig. 2.** Intimal topography of rabbit aorta in the area of the opening into the intercostal artery. Scanning images. A – E.V. Vlasova's specimen; B – A.A. Mironov's specimen.



**Fig. 3.** Terminal artery (metarteriole) of rat minor salivary glands. Y.P.Kostilenko's electron diffraction pattern: 1 – inner lumen; 2 – red blood cells; 3 – bulged nucleate zones of endothelial cells; 4 – smooth muscle cells; 5 – perivascular fibroblasts.

of nucleate zones of endothelial cells into the inner lumen (Fig. 3). But the motion of blood in the arterial microvessels greatly depends on the wave myogenic activity of smooth myocytes in their wall. According to A.N. Phenichniy, a

specific orientation of smooth muscle elements in the arterial microvessels is directed onto the formation of turbulent blood flow, contributing to its better mixing and ten-time increase in the intensity of metabolic processes.



## CONCLUSIONS

1. Specific adaptations are required to transform the laminar flow of blood into the turbulent one. We hypothesize that the auricles in the atria and muscular trabeculae in the ventricles with particular orientation to the bloodstream from the atria into the aorta and pulmonary trunk should be assigned to such adaptations.
2. The auricles have a compound internal configuration due to presence of pectineal muscles in the right auricle and coral-like processes in the left auricle. Their longitudinal axes are at the right angle to the axial blood flow from the atria to the ventricles. From this perspective, the auricles should be seen as a specific hydrodynamic device capable of altering the mode of blood motion in the cavities of the atria.
3. The ventricles, due to special configuration of the topography and contractile activity of muscular trabeculae are the place of origination of the blood vortex motion in the primary parts of the pulmonary and systemic circulation. Muscular trabeculae in the left ventricle have the right-handed helical path with large slope of turns from the apex of the heart to its base, whereas in the right ventricle they are of left-handed flabelliform orientation from the cardiac apex to cardiac base.
4. The findings show that the conditions of hemodynamics in the great blood vessels suppose the turbulent blood motion that originates in the cardiac cavities, which is necessary for even mixing of blood corpuscles and their ordered distribution in homogeneous erythrocytic mass that would have been impossible in conditions of laminar blood motion.

The perspectives of further research will encompass the analysis of features of the intimal topography of the normal carotid arteries and brachiocephalic trunk.

The research has been carried out within the research scientific work, entitled "Study of the typical and abnormal behavior of viscera structural organization", State registration number: 0106U003236, 2016-2020 year, Oleg O. Sherstyuk.

## REFERENCES

1. A. P. Stepanchuk, Yu. P. Kostilenko, L. G. Kryvega.: Charakter raspredele-niya formennykh elementov v potoke krovi aorty krolikov I stroenie ich serdca. Visnyk problem biologii i medicyny, 2011, Vyp.2, tom 2, 257-259.
2. Yu. P. Kostilenko, A. Yu. Kostilenko, E. A. Devyatkin.: Forma i relefnutrenney poverhnosti kamer serdtsa cheloveka v gemodinamicheskom aspekte. Rossiyskie morfologicheskie vedomosti, 2000, No. 1 – 2, 212 – 214.
3. V. V. Kupriyanov.: Spiralkoe raspolozhenie myishechnykh elementov v stenke krovenosnykh sosudov i ego znachenie dlya gemodinamiki. Arhiv anatomii, gistologii i embriologii, 1983, Vyp. 9, tom 85, 46 – 54.
4. A. N. Pshenichnyy.: D – i L – enantiomorfny myishts krovenosnykh sosudov. Arhiv anatomii, gistologii i embriologii, 1985, No. 5, 37 – 43.
5. Atlas skaniruyushey elektronnoy mikroskopii kletok, tkaney i organov. Pod redaktsiey O. V. Volkovoy, V. A. Shahlamova, A. A. Mironova. – M.: Meditsina, 1987, 464.
6. E. V. Vlasova.: Ultrastrukturnye proyavleniya reaktsii endoteliya obmen-nykh mikrososudov miokarda pri eksperimentalnoy ftoristoy intoksikatsii [Tekst]. Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya, 2003, Tom 2, No 2, 34-37.
7. Yu. P. Kostilenko.: Konstruktsiya krovenosnogo mikrotsirkulyatornogo rusla nebnnykh slyunnykh zhelez kryisy. Arhiv anatomii, gistologii i embriologii, 1980, No. 2, 59 – 66.

---

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Alla P. Stepanchuk**

Ukrainian Medical Stomatological Academy  
Department of Human anatomy  
Shevchenko str, 23, 36011, Paltava city, Ukraine  
tel. +380975097841  
e-mail: patomorphology@mail.ru

**Nadeslano:** 15.01.2017

**Zaakceptovano:** 20.04.2017



# HIPERURYKEMIA U PACJENTÓW Z LECZONYM FARMAKOLOGICZNIE NADCIŚNIENIEM TĘTNICZYM PIERWOTNYM I OTYŁOŚCIĄ

## HYPERURICEMIA IN OBESE PATIENTS WITH PHARMACOLOGICALLY TREATED ESSENTIAL HYPERTENSION

Joanna Niegowska<sup>1</sup>, Alicja Kucharska<sup>2</sup>, Danuta Gajewska<sup>1</sup>

<sup>1</sup> KATEDRA DIETETYKI, WYDZIAŁ NAUK O ŻYWIENIU CZŁOWIEKA I KONSUMPCJI, SGGW, WARSZAWA, POLSKA

<sup>2</sup> ZAKŁAD ŻYWIENIA CZŁOWIEKA, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Hiperurykemia oraz dna moczanowa stanowią rosnący problem zdrowotny na całym świecie. Jej etiologia jest złożona, z reguły powodowana nadmierną produkcją kwasu moczowego i/lub upośledzonym jego wydalaniem. Niektóre leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego mogą dodatkowo zwiększyć ryzyko hiperurykemii. Czynnikiem ryzyka hiperurykemii jest ponadto otyłość. Jak dotąd brak zgodnego stanowiska odnośnie leczenia pacjentów z asymptomatyczną hiperurykemią, pomimo wielu prowadzonych na całym świecie badań.

**Cel:** Ocena częstości występowania hiperurykemii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i otyłością, leczonych farmakologicznie terapią skojarzoną.

**Materiał i metody:** Badaniem objęto 109 otyłych pacjentów (średnie BMI=34,6±3,5 kg/m<sup>2</sup>), leczonych ambulatoryjnie, przynajmniej dwoma lekami hipotensyjnymi, w Poradni Nadciśnienia Tętniczego ZSP Instytutu Kardiologii w Aninie. U chorych dokonano pomiaru ciśnienia krwi oraz stężenia kwasu moczowego i insuliny w surowicy krwi.

**Wyniki:** Średnie ciśnienie skurczowe i rozkurczowe badanych wynosiło odpowiednio 131±5,9 i 84,6±3,6 mmHg, średnie stężenie kwasu moczowego 6,4±1,5 mg/dl, a średnie stężenie insuliny 17,6±11,0 mU/l. Hiperurykemię stwierdzono u 33 pacjentów (27,5% badanych). Istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego obserwowano w grupie mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a stężeniem insuliny w surowicy krwi ( $r=0,27$ ,  $p<0,001$ ), wiekiem ( $r=0,21$ ,  $p<0,001$ ) oraz BMI pacjentów ( $r=0,26$ ,  $p<0,002$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w stężeniu kwasu moczowego w grupach pacjentów przyjmujących różne grupy leków hipotensyjnych.

**Wnioski:** Częstość hiperurykemii wykazana w niniejszej pracy potwierdza obserwacje innych autorów i wskazuje na dość powszechne występowanie tego zjawiska w populacji chorych z nadciśnieniem. Indywidualnie dobrana wielolekowa terapia hipotensyjna wydaje się nie wpływać istotnie na stężenie kwasu moczowego, jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nadciśnienie tętnicze pierwotne, otyłość, hiperurykemia

### ABSTRACT

**Introduction:** Hyperuricemia and gout are a growing health problem worldwide. Their etiology is complex, and usually caused by excessive production of uric acid and/or impaired excretion. Some drugs used in the treatment of high blood pressure furthermore increase the risk of hyperuricemia. An additional risk factor for hyperuricemia is obesity. Thus far, there is no consensus on the treatment of patients with asymptomatic hyperuricemia, despite a large number of studies conducted worldwide.

**The aim:** To evaluate the prevalence of hyperuricemia among patients with essential hypertension and obesity, pharmacologically treated with combination therapy.

**Material and methods:** A total of 109 obese patients (mean BMI=34.6±3.5 kg/m<sup>2</sup>) were included in this study, selected from the outpatients at the Clinic of Arterial Hypertension, the unit of the Cardinal Stefan Wyszyński Institute of Cardiology in Warsaw. Patients were treated with at least two antihypertensive drugs. Blood pressure, uric acid and insulin levels were measured among patients.

**Results:** The average systolic blood pressure and diastolic blood pressure were of 131±5.9 and 84.6±3.6 mmHg respectively, the average uric acid level of 6.4±1.5 mg/dl, and the average level of insulin 17.6±11.0 mU/L. Hyperuricemia was found in 33 patients (27.5% of subjects). The uric acid level was significantly higher among men. A positive correlation between the serum uric acid concentration of serum insulin ( $r=0.27$ ,  $p<0.001$ ), age ( $r=0.21$ ,  $p<0.001$ ) and BMI patients ( $r=0.26$ ,  $p<0.002$ ) has been shown. There were no significant differences in the concentration of uric acid among patients receiving multiple antihypertensive agents.

**Conclusion:** The incidence of hyperuricemia demonstrated in this study confirms the findings of other authors and indicates a fairly common prevalence of this phenomenon among a population of patients with hypertension. Individually adjusted multidrug antihypertensive therapy does not seem to affect significantly the concentration of uric acid, but further research is needed in this respect.

**KEY WORDS:** essential hypertension, obesity, hyperuricemia

## WSTĘP

Podwyższone stężenie kwasu moczowego (hiperurykemia) oraz dna moczanowa stanowią rosnący problem zdrowotny na całym świecie. Hiperurykemię stwierdza się u pacjentów z zespołem metabolicznym i insulinoopornością [1, 2]. W licznych badaniach klinicznych i epidemiologicznych wykazano także związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi a występowaniem nadciśnienia tętniczego pierwotnego, uznając go za niezależny czynnik prognostyczny udaru i zawału serca oraz czynnik zwiększający ryzyko zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [2–5]. W metaanalizie badań dotyczących współistnienia hiperurykemii i nadciśnienia Grayson i wsp. wykazali, że hiperurykemia istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nadciśnienia, niezależnie od tradycyjnych czynników ryzyka, zwłaszcza w populacji osób w młodszym wieku oraz w grupie kobiet [6]. Potencjalne mechanizmy wyjaśniające to zjawisko obejmują aktywację układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz dysfunkcję komórek śródbłonna naczyniowego, poprzez hamowanie syntezy tlenu azotu [6, 7]. W badaniach podkreśla się, że kwas moczowy może prowadzić do rozwoju nadciśnienia, ale też nadciśnienie może prowadzić do hiperurykemii. Zwraca się również uwagę na fakt, że czas trwania i stopień nadciśnienia są bezpośrednio powiązane ze stężeniem kwasu moczowego [8].

Zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i podwyższone stężenie kwasu moczowego, mogą występować u pacjentów przez wiele lat, nie dając żadnych niepokojących objawów. W grupie osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym odsetek osób z hiperurykemią wynosi 25–40%, wśród pacjentów przyjmujących leki moczopędne sięga 50%, natomiast u pacjentów z nadciśnieniem złośliwym może przekraczać 75% [2, 9].

Kwas moczowy jest końcowym produktem metabolizmu puryn w organizmie człowieka. Jego stężenie w surowicy krwi zależy od równowagi między produkcją a wydalaniem nerkowym. Rozwój hiperurykemii w nadciśnieniu związany jest z upośledzeniem nerkowego wydalania kwasu moczowego, którego przyczyną może być między innymi hiperinsulinemia. Wysokie stężenie insuliny zmniejsza wydalanie kwasu moczowego poprzez redukcję sekrecji kanalikowej i/lub zwiększanie reabsorpcji. Hiperinsulinemia wpływa także na zwiększenie aktywności układu współczulnego, co dodatkowo ogranicza nerkowe wydzielanie kwasu moczowego. Współistnienie hiperurykemii oraz hiperinsulinemii u otyłych pacjentów z nadciśnieniem dodatkowo zwiększa ryzyko występowania chorób sercowo-naczyniowych [10, 11]. Wydaje się zatem, że monitorowanie i skuteczna kontrola stężenia kwasu moczowego w surowicy są ważne w każdym wieku, a zwłaszcza u pacjentów ze stanem przednadciśnieniowym oraz ze świeżo rozpoznany nadciśnieniem tętniczym.

Celem badania była ocena częstości występowania hiperurykemii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym i otyłością, leczonych farmakologicznie terapią skojarzoną.

## MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 109 otyłych pacjentów obu płci, w wieku od 29 do 80 lat. Do badania włączono pacjentów bez powikłań kardiologiczno-nerkowych, leczonych ambulatoryjnie minimum 5 lat z powodu nadciśnienia tętniczego pierwotnego w Poradni Nadciśnienia Tętniczego ZSP Instytutu Kardiologii w Aninie. Pacjenci otrzymywali leczenie hipotensyjne lekami pierwszego rzutu, takimi jak: tiazdy, beta-adrenolityki, blokery kanału wapniowego oraz leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE – *angiotensin converting enzyme*) lub sartany (antagoniści receptora angiotensyny II). Badani nie otrzymywali leków obniżających stężenie kwasu moczowego w surowicy. Badanie przeprowadzono za zgodą Terenowej Komisji Bioetycznej przy Instytucie Kardiologii w Warszawie, jako część projektu o numerze rejestracyjnym IK-NP-0021-95/911/05.

U wszystkich pacjentów dokonano pomiarów antropometrycznych, pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz stężenia kwasu moczowego i insuliny we krwi. Ciśnienie tętnicze mierzono u pacjentów w pozycji siedzącej, 3-krotnie (w odstępie 2 minut) za pomocą sfigmomanometru rtęciowego, z zastosowaniem metody Riva-Rocciego w modyfikacji Korotkowa, po 10-minutowym odpoczynku. Pomiarów ciśnienia dokonano w poradni w godzinach przedpołudniowych. Do obliczeń wykorzystano średnią z trzech pomiarów ciśnienia skurczowego i ciśnienia rozkurczowego [12]. Badania laboratoryjne zostały wykonane u pacjentów pozostających na czczo, z wykorzystaniem standardowych metod w akredytowanym laboratorium. Hiperurykemię definiowano jako stężenie kwasu moczowego w surowicy przekraczające 7,0 mg/dl (420  $\mu$ mol/l) [13].

Pomiary antropometryczne, obejmujące: masę ciała, wzrost i obwód talii, mierzono zgodnie ze standardami WHO [14]. Obwód talii mierzono za pomocą taśmy antropometrycznej z dokładnością do 0,5 cm, w połowie odległości między ostatnim żebrem a grzebieniem kości biodrowej. Masę ciała mierzono za pomocą wagi lekarskiej z dokładnością do 0,1 kg, u pacjentów bez butów i wierzchniej odzieży. Wzrost mierzono za pomocą wzrostomierza z dokładnością do 0,5 cm, u pacjentów bez obuwia. Na podstawie uzyskanych pomiarów obliczono wskaźnik masy ciała BMI (*Body Mass Index*). Interpretacji wskaźnika BMI dokonano na podstawie wytycznych WHO [14]. Otyłość brzuszna definiowano jako obwód pasa powyżej 88 cm u kobiet i powyżej 102 cm u mężczyzn, zgodnie z wytycznymi WHO i *European Society of Hypertension/European Society of Cardiology* [12, 14].

Analizy statystycznej dokonano z wykorzystaniem programu Statistica 10 firmy Stat-Soft Inc. Dane ilościowe analizowano przy użyciu testu t-Studenta, dane jakościowe przy użyciu testu  $\chi^2$  w postaci funkcji G. Do oceny zależności między badanymi zmiennymi wykorzystano współczynnik korelacji Pearsona.

**Tabela I.** Charakterystyka badanej grupy.

Parametr	Ogółem n=109	Mężczyźni n=56	Kobiety n=53
Wiek (lata) <sup>a</sup>	59,5±9,8	57,8±10,3	61,2±9,1
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	34,6±3,5	34,2±3,2	34,9±3,8
BMI >35 kg/m <sup>2</sup> (n) <sup>b</sup>	38	18	20
Otyłość brzuszna (n) <sup>b</sup>	63	27	36
<b>Leki hipotensyjne<sup>b</sup></b>			
Diuretyki tiazydowe	85	42	43
ACE lub sartany	109	56	53
Beta-adrenolityki	100	50	50
Blokery kanału wapniowego	26	15	11

*a* – średnia±odchylenie standardowe; *b* – liczba pacjentów; ACE – inhibitory konwertazy angiotensyny

**Tabela II.** Wartości ciśnienia tętniczego, kwasu moczowego oraz insuliny w badanej grupie.

Parametr	Ogółem N=109		Mężczyźni N=56	Kobiety N=53
	Średnia ± sd	Rozstęp	Średnia ± sd	Średnia ± sd
Ciepłota skurczowe (mm Hg)	131,2±5,9	119,0-142,0	131,1,8±6,2	131,3±5,6
Ciepłota rozkurczowe (mm Hg)	84,6±3,7	76,- 92,0	84,5±3,4	84,6±3,9
Insulina (mU/l) powyżej normy (n)	17,6±11,0	4,2-93,5	17,7±9,4 27	17,3±12,5 23
Kwas moczowy (mg/dl) powyżej normy (n)	6,4±1,5	2,6-11,9	6,7±1,4* 23 <sup>#</sup>	5,9±1,4 10

*sd* – odchylenie standardowe; \* *vs. kobiety*, Test *T*, *p* <0,05; # - *vs. kobiety* test  $\chi^2$  w postaci funkcji *G*, *p* <0,05;

**Tabela III.** Korelacje wybranych markerów w badanej grupie.

Zmienna/Parameter	Kwas moczowy	BMI
Wiek (lata)	r=0,21 p=0,000	ns
Ciepłota skurczowe (mm Hg)	ns	r=0,24 p=0,003
Ciepłota rozkurczowe (mm Hg)	ns	r=0,22 p=0,007
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	r=0,255 p=0,002	-
Insulina (mU/l)	r=0,2712 p=0,001	r=0,367 p=0,000

*ns* – brak istotności statystycznej

## WYNIKI

Charakterystykę pacjentów objętych badaniem przedstawiono w tabeli I. Około 40% pacjentów cechowało się BMI powyżej 35 kg/m<sup>2</sup>, a ponad 60% otyłością brzuszną. Nie stwierdzono istotnej różnicy w rodzaju przyjmowanych leków hipotensyjnych pomiędzy kobietami i mężczyznami. Wszyscy pacjenci leczeni byli lekami z grupy ACE i/lub sartanami, 92% z nich przyjmowało beta-adrenolityki, a 78% diuretyki tiazydowe. Farmakologiczne leczenie hipotensyjne było skuteczne zarówno w odniesieniu do wartości ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego (Tab. I).

Nie wykazano istotnych różnic w wartościach ciśnienia skurczowego, ciśnienia rozkurczowego oraz insuliny

w grupie mężczyzn w porównaniu do kobiet (Tab. II). Hiperurykemię stwierdzono u 30% pacjentów. Zaobserwowano istotnie wyższe stężenie kwasu moczowego w grupie mężczyzn z nadciśnieniem. Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy w stężeniu kwasu moczowego u pacjentów leczonych lekami z czterech grup w porównaniu do pacjentów leczonych ACE lub sartanami (*p*=0,2658). Nie wykazano istotnej różnicy w stężeniu kwasu moczowego w grupie pacjentów z otyłością brzuszną w odniesieniu do pacjentów bez otyłości brzusznej (*p*=0,09). Istotne zależności wykazano natomiast pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a wiekiem, BMI pacjentów oraz stężeniem insuliny we krwi (Tab. III).

## DYSKUSJA

W pracy dokonano oceny wartości stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi u otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, leczonych hipotensyjnie od kilku lat terapią skojarzoną. Z danych literaturowych wynika, że u około 40–50% chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, dobra kontrola ciśnienia tętniczego wymaga stosowania trzech lub więcej różnych leków hipotensyjnych [15, 16]. Poszczególne grupy leków hipotensyjnych nie różnią się istotnie w zakresie siły działania i w podobnym stopniu obniżają ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, jednak wpływają w zróżnicowany sposób na wartości kwasu moczowego w surowicy krwi pacjentów. Diuretyki tiazydowe oraz leki z grupy beta-adrenolityków zwiększają stężenie kwasu moczowego, natomiast blokery kanału wapniowego nie wpływają na jego stężenie w surowicy. Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny  $AT_1$  redukują stężenie kwasu moczowego w surowicy [7, 17, 18]. W niniejszej pracy nie wykazano istotnego wpływu długotrwałego stosowania terapii skojarzonej na wartości kwasu moczowego w surowicy. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych mówiących o wpływie wielolekowej terapii hipotensyjnej, obejmującej jednocześnie stosowanie leków z czterech grup, na poziom kwasu moczowego u pacjentów z otyłością i nadciśnieniem tętniczym. Dostępne dane potwierdzają natomiast skuteczność i korzyści wynikające z leczenia sartanami u pacjentów przyjmujących diuretyki tiazydowe lub beta-adrenolityki [2, 11, 19, 20].

Z danych z piśmiennictwa wynika, że w grupie pacjentów z rozpoznaniem, ale nieleczonym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym pierwotnym podwyższone stężenie kwasu moczowego w surowicy stwierdza się u około 25–40% pacjentów [9]. W grupie chorych leczonych przewlekłe hipotensyjnie odsetek ten wynosi od 30% do 58%, a wśród pacjentów z nadciśnieniem złośliwym od 75% do 100%, co znacznie przekracza częstość tego zjawiska, obserwowaną w populacji ogólnej (0,5% do 14%) [21, 22]. Częstość hiperurykემii wykazana w niniejszej pracy była nieco niższa niż w badaniach Lin i wsp., którzy stwierdzili hiperurykemię u 35% mężczyzn oraz 43% kobiet, leczonych farmakologicznie z powodu nadciśnienia. W badaniach tych częstość występowania hiperurykემii była zróżnicowana w zależności od rodzaju stosowanej farmakoterapii i wynosiła 44% wśród przyjmujących diuretyki tiazydowe, 56% diuretyki pętlowe i 57% wśród leczonych blokerami receptorów aldosteronu [23].

W badaniach polskich częstość występowania hiperurykემii u hospitalizowanych pacjentów z nadciśnieniem wynosiła 31,5% [24], a u chorych z nadciśnieniem 1 lub 2 stopnia (nowo rozpoznany lub nieleczony) wynosiła 15,4% [25].

Niektórzy autorzy podkreślają, że podwyższone stężenie kwasu moczowego, już powyżej 4 mg/dl, powinno być postrzegane jako „red flag” u pacjentów z grupy ryzyka. Powinni oni być objęci szczególnym programem terapeutycznym, zmniejszającym ryzyko powikłań i zgonu z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego [26]. Pojawiają się głosy wskazujące na potrzebę obniżenia

wartości stężenia kwasu moczowego przy diagnostyce hiperurykემii do 6 mg/dl [27, 28]. Z drugiej strony Palmer i wsp., analizując związek pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a występowaniem choroby niedokrwiennej serca i nadciśnienia tętniczego, wykazali brak istotnych zależności, wskazując masę ciała jako czynnik utrudniający interpretację wyników. Wykazano, że każdy wzrost BMI o cztery jednostki wiązał się ze wzrostem stężenia kwasu moczowego o 0,03 mmol/l i wzrostem ryzyka hiperurykემii o 7,5% [29].

Jednym z istotnych czynników wpływających na stężenie kwasu moczowego w grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym w badaniach własnych był wiek. Podobne zależności wykazano także w innych badaniach, w których stwierdzono, że wiek jest jednym z czynników prowadzących do wzrostu stężenia kwasu moczowego i rozwoju hiperurykემii, a największy odsetek osób z hiperurykemią stwierdza się w przedziale wiekowym 60–69 lat [21, 30]. Również w badaniach Dziubek i wsp. hiperurykemia częściej występowała u chorych powyżej 55. roku życia niż u młodszych, hospitalizowanych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym [24].

W obserwacjach własnych stwierdzono istotną zależność pomiędzy stężeniem kwasu moczowego a BMI pacjentów i stężeniem insuliny. Zdaniem niektórych autorów otyłość, zwłaszcza androidalna, jest głównym czynnikiem predysponującym do podwyższenia kwasu moczowego w surowicy i dalszych zaburzeń metabolicznych [31, 32]. Redukcja masy ciała u chorych z nadciśnieniem tętniczym powinna być zatem podstawowym elementem terapii [33]. Qin i wsp. wykazali, że hiperurykemia może zwiększać ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy u pacjentów z nadciśnieniem [34]. Nadal jednak brakuje odpowiedzi na pytanie, czy u tych pacjentów hiperurykemię należy uznać za marker insulinooporności i nowy składnik zespołu metabolicznego?

## WNIOSKI

1. Wartości stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi przekraczające normy stwierdzono u około 30% otyłych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, leczonych przewlekłe hipotensyjnie terapią skojarzoną. Istotnie wyższe wartości stężenia kwasu moczowego stwierdzono w grupie mężczyzn.
2. Częstość hiperurykემii wykazana w niniejszej pracy potwierdza obserwacje innych autorów i wskazuje na dość powszechne występowanie tego zjawiska w populacji chorych z nadciśnieniem.
3. Indywidualnie dobrana wielolekowa terapia hipotensyjna wydaje się nie wpływać istotnie na stężenie kwasu moczowego, jednak konieczne są dalsze badania w tym zakresie.

## PIŚMIENNICTWO

1. Billiet L, Doaty SD, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol* 2014; Article ID 852954, doi:10.1155/2014/852954.



2. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep* 2013;15(3):175–181. doi:10.1007/s11906-013-0344-5.
3. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45(4):28–33.
4. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke* 2006;37:1503–1507.
5. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):240 [http://arthritis-research.com/content/11/4/240].
6. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2011;63(1):102–110.
7. Gustafsson D, Unwin R. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. *BMC Nephrology* 2013;14:164 [http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/164].
8. Vyasa A, Patel NR, Vyasc K. A study of correlation between essential hypertension and hyperuricemia. *IJRTSAT* 2013;7(2):76–79.
9. Gois PHF, Souza ERDM. Pharmacotherapy for hyperuricemia in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; doi: 10.1002/14651858.CD008652.pub2
10. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120:1791–1799.
11. Jennings CG, Mackenzie IS, MacDonald TM. Review of hyperuricaemia and hypertension: a target for treatment. *J Hypertens* 2014;3(4): [http://dx.doi.org/10.4172/2167-1095.1000164].
12. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34:2159–2219.
13. Zhang W, Doherty M, Bardin T et al. EULAR Evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312–1324.
14. WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO consultation. Geneva, World Health Organization, 2000; WHO Technical Report Series, No 894.
15. Giles TD, Materson BJ. Treating stage 2 hypertension *J Clin Hypertens* 2005;7:464–470.
16. Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego. 2015;1–40.
17. Franse LV, Pahor M, Di Bari M et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000;18:1149–1154.
18. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Wpływ terapii hipotensyjnej na stężenie kwasu moczowego *Arterial Hypertens* 2007;11(2),151–163.
19. Khan M, Mashori GR, Memon KM, Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide induced hyperuricemia, *JLUMHS* 2008:163–167.
20. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Wpływ allopurinolu na wartość ciśnienia tętniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w zależności od stosowanej terapii hipotensyjnej. *Nad Tętn* 2009;13:175–191.
21. Povoroznyuk VV, Dubetska GS. Hyperuricemia and age. *Gerontol.* 2012;13(3):149–153.
22. Johnson RJ, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertens* 2003;41:1183–90.
23. Lin C-S, Lee WL, Hung YJ et al. Prevalence of hyperuricemia and its association with antihypertensive treatment in hypertensive patients in Taiwan. *Intern J Cardiol* 2012;156:41–46.
24. Dziubek K, Salwa P, Gorczyca-Michta I et al. Znaczenie kliniczne hiperurykemii u hospitalizowanych chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Folia Cardiol* 2014;9(1):1–7.
25. Kostka-Jeziorny K, Tykarski A. Związek hiperurykemii z innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z pierwotnym, nieleczonym nadciśnieniem tętniczym w populacji badania RISK. *Nad Tętn* 2008;12:190–199.
26. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *BMC Nutr Metabol* 2004;1:10 doi:10.1186/1743-7075-1-10. http://www.nutritionandmetabolism.com/content/1/1/10
27. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015;82 (3):141–143.
28. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1295–1306.
29. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ* 2013;347: f4262. doi: 10.1136/bmj.f4262
30. Chiou WK, Wang MH, Huang DH, Chiu HT, Lee YJ, Lin JD. The relationship between serum uric acid level and metabolic syndrome: differences by sex and age in Taiwanese. *J Epidemiol* 2010;20(3):219–224.
31. Onat, A, Uyarel, H, Hergenc, G, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypert* 2006;19:1055–1062.
32. Wang J, Qin T, Chen J et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies *PLoS ONE* 2014;9(12): e114259. doi:10.1371/journal.pone.0114259.
33. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow up study. *Arch Intern Med* 2005, 165(7):742–748.
34. Qin T, Zhou X, Wang J et al. Hyperuricemia and the prognosis of hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016,18(12):1268–1278.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Danuta Gajewska**

Katedra Dietetyki, Wydział Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji, SGGW  
ul. Nowoursynowska 159C  
02-776 Warszawa  
tel. 22 5937021, fax 22 5937018  
e-mail: danuta\_gajewska@sggw.pl

**Nadesłano:** 13.12.2016

**Zaakceptowano:** 20.02.2017

PRACE POGLĄDOWE  
REVIEW ARTICLES**ANALIZA STOSOWANIA SIĘ PACJENTÓW Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW DO ZALECEŃ ZWIĄZANYCH Z TERAPIĄ METOTREKSATEM****ANALYSIS OF ADHERENCE AND COMPLIANCE TO METHOTREXATE THERAPY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS****Józef Gawęda<sup>1</sup>, Iwona Konieczna<sup>2</sup>**<sup>1</sup> ŚWIĘTOKRZYSKIE CENTRUM REUMATOLOGII, SPECJALISTYCZNY SZPITAL ŚW. ŁUKASZA, KOŃSKIE, POLSKA<sup>2</sup> ZAKŁAD MIKROBIOLOGII, UNIWERSYTET JANA KOCHANOWSKIEGO, KIELCE, POLSKA**STRESZCZENIE**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą zapalną prowadzącą do trwałego kalectwa i zwiększającą ryzyko przedwczesnej śmierci. Wcześnie podjęta terapia ma kluczowe znaczenie w uzyskaniu remisji i utrzymaniu jej przez maksymalnie długi czas. Aby było to możliwe, konieczne jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta. Choć zagadnienie to zyskuje w coraz większym stopniu na znaczeniu, to nadal zarówno personel medyczny, jak i pacjenci nie są do końca świadomi, jak wielką odgrywa rolę w uzyskaniu sukcesu terapeutycznego. Aby skutecznie zwiększyć poziom przestrzegania zaleceń terapeutycznych, niezbędna jest całościowa opieka medyczna polegająca nie tylko na edukacji pacjenta, ale również dostosowaniu postaci leku przez zwiększenie koncentracji substancji czynnej przekładające się na ograniczenie ilości podawanego preparatu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** reumatoidalne zapalenie stawów, metotreksat, adherence, compliance**ABSTRACT**

Rheumatoid arthritis is chronic inflammatory disease leading to disability and increasing the risk of premature death. Early treatment is crucial for remission and maintaining it for a maximal time. Adherence of the patient to the therapeutic recommendations is necessary. Although this issue is important, its role in achieving of therapeutic success is not fully noted by patients as well as medical staff. Patients with RA are often non-adherent to rheumatologist's recommendations and non-compliance to the therapy regimen. The causes of this phenomenon are numerous and lie in the patient's attitude to therapy or are patient-independent. To effectively increase the level of adherence and compliance, the detailed medical care, including education of the patient, as well as adaptation of the drug form, by concentrating the active compound, is essential.

**KEY WORDS:** multimodal evoked potentials, multiple sclerosis

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 340-344

**WPROWADZENIE**

Reumatoidalne zapalenie stawów ze względu na częstość występowania należy do tak zwanych chorób społecznych. Jest to dolegliwość o charakterze przewlekłym. Zmiany w obrębie stawów widoczne są w badaniach radiograficznych czy serologicznych lub bardzo często bez tych badań. Wraz z trwaniem schorzenia narastają i w konsekwencji prowadzą do ograniczenia ruchomości, co znacznie obniża jakość życia pacjentów i ich rodzin. Dlatego też w terapii RZS kluczowe jest jak najwcześniejsze wdrożenie skutecznego leczenia [2]. Powinno się ono koncentrować na kontroli aktywności choroby, zatrzymaniu lub ograniczeniu procesu zapalnego i destrukcji stawu oraz maksymalnym wydłużeniu okresu bez widocznych symptomów (ból, sztywność) [1, 2].

Jednym z podstawowych preparatów stosowanych w terapii schorzeń reumatycznych – z uwagi na stosunkowo dobrą tolerancję i skuteczność – jest metotreksat (MTX). Aby osiągnąć zadowalające efekty leczenia, niezbędne jest wprowadzenie właściwego reżimu przyjmowania leku.

**ADHERENCE I COMPLIANCE**

Na sukces terapeutyczny mają wpływ dwa czynniki: *adherence* i *compliance*. *Adherence* dotyczy współpracy pomiędzy lekarzem i pacjentem i określa, czy chory stosuje się do zaleceń specjalisty nie tylko odnośnie ścisłego leczenia, ale również aspektów obocznych, jak zmiana stylu życia, wprowadzenie diety, ćwiczeń fizycznych itp. Z kolei *compliance* to termin odnoszący się do przestrzegania schematu przyjmowania leków (w jakim zakresie pacjent stosuje się do ustalonej dawki, czy przyjmuje lek o właściwym czasie). Czynniki te mają zasadniczy wpływ na powodzenie terapii, a co za tym idzie na poprawę zdrowia pacjentów [8, 17].

**PRZYCZYNY BRAKU PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH (NON-ADHERENCE I NON-COMPLIANCE)**

Pacjenci z RZS często nie stosują się do zalecanego przez reumatologa schematu przyjmowania leku. Przyczyny

**Tabela 1.** Przyczyny postępowania niezgodnego z reżimem terapii MTX.

Zależne od pacjenta	Niezależne od pacjenta
Modyfikacja lub pomijanie dawki leku	Decyzja lekarza
Brak realizacji recepty	Choroby współistniejące
Odstawienie leku	Słaba dostępność leku
	Koszt terapii

tego faktu są mocno zróżnicowane i nie zawsze zależne od pacjenta (Tab. 1).

Dotyczy to również terapii MTX. Badania dowodzą, że wielu (od 20 do niemal 60%) pacjentów nie przestrzega zaleceń reumatologa dotyczących przyjmowania MTX [2–4, 6, 20]. Najczęściej obserwowano samowolne zmniejszanie dawki (do około 60% dawki zalecanej) leku lub pomijanie albo przyjmowanie jej z opóźnieniem. Część chorych nadużywa leku. Niektórzy pacjenci przyjmowali wyższe dawki (około 107% zalecanej dawki) lub częściej niż wynikało to ze schematu leczenia, ryzykując tym samym zwiększoną toksyczność [2, 9, 10].

Podejście pacjenta do leczenia jest kluczowym elementem powodzenia terapii. Stosunek do leczenia można zaklasyfikować do jednej z czterech kategorii: akceptacja, obojętność, niezdecydowanie, sceptycyzm. Niejednokrotnie podejście to zmienia się z upływem czasu. Pacjenci, początkowo niechętni, obserwując poprawę, akceptują terapię. Inni, u których skutki leczenia nie przystają do oczekiwań, stają się bardziej sceptyczni [10]. Wyróżnia się także grupę chorych, którzy są głęboko przekonani, że przyjmowanie leku i tak im nie pomoże [10, 12]. W takich przypadkach należy zmienić stosunek pacjenta do terapii. W przeciwnym razie jest bardzo prawdopodobne, że chory nie będzie przestrzegał schematu leczenia.

Leczenie RZS jest procesem długotrwałym i niejednokrotnie wymagającym zastosowania terapii kombinowanej. Badania różnych populacji dowiodły, że właśnie w przypadku zastosowania MTX w skojarzeniu z innym preparatem osoby chore częściej nie przestrzegają zaleceń terapii, niż ma to miejsce w przypadku monoterapii [2, 3, 7].

Pacjenci deklarują szereg przyczyn, które spowodowały odstępstwa od reżimu leczenia (Tab. 2). Najczęściej chory zapomina przyjąć dawkę leku [7]. Zaskakujący jest fakt, że zjawisko to (podobnie jak samodzielne modyfikowanie dawki) obserwuje się u osób dłużej chorujących [1, 6]. Z reguły powodem rozpoczęcia leczenia przez pacjentów są ból oraz ograniczenia fizyczne. Poprawa samopoczucia wiążąca się często ze spadkiem aktywności choroby skłania pacjentów do odstępstw od reżimu terapii. Chorzy uważają, że skoro jest poprawa, to przyjmowanie terminowo właściwych dawek nie jest już niezbędne [7]. Inną przyczyną sceptycznego podejścia do terapii jest możliwy późniejszy wzrost aktywności choroby. Pacjenci z niższym CRP lub wyższym współczynnikiem DAS28 częściej pomijali dawki leku [1, 7].

Przeszkodą w stosowaniu terapii może być również występowanie chorób współistniejących. Okresowe pogorszenie funkcji wątroby powoduje wykluczenie przez lekarza prowadzącego dalszego stosowania MTX. Jednak po powrocie parametrów wątrobowych do normy, często korzystne dla pacjenta jest ponowne włączenie leku do schematu, co należy gruntownie rozważyć [7, 12].

Przy każdej terapii pacjenci obawiają się efektów ubocznych. Dotyczy to również leczenia MTX. Ogromne znaczenie ma tu zdobywanie rzetelnej informacji o leku. Zasięganie informacji ze źródeł nieformalnych, jak internet, zazwyczaj nie przynosiło korzyści, a znacznie częściej prowadziło do narastania wątpliwości. Niektórzy pacjenci na skutek sprzecznych informacji unikali wręcz leczenia [11]. I tu ważna jest edukacyjna rola lekarza-reumatologa, do którego pacjent ma zaufanie

**Tabela 2.** Przyczyny niestosowania się do zaleceń reumatologa [7].

Przyczyna	Odsetek pacjentów [%]	
	monoterapia	terapia skojarzona
Zapomnienie o przyjęciu leku	27	40
Poprawa samopoczucia	27	22
Obawy o bezpieczeństwo długoterminowego stosowania	21	27
Obawa przed skutkami ubocznymi	14	23
Koszt terapii	19	17
Konieczność zmiany przyzwyczajeń	15	18
Duża liczba badań laboratoryjnych	10	19
Zalecenie lekarza	7	17
Duża liczba innych leków	7	17
Brak oczekiwanych efektów terapeutycznych	12	9

i który w rzeczowy sposób powinien pomóc choremu w rozwianiu wątpliwości oraz wzmocnić jego przekonanie o korzyściach wynikających z takiej właśnie formy terapii. Istotna jest też właściwa informacja o samym schorzeniu [10, 14]. Pacjenci, którzy zostali dokładnie zaznajomieni z przebiegiem choroby i jej skutkami w przypadku niepodjęcia leczenia lub jego niewłaściwego prowadzenia, znacznie bardziej przestrzegają reżimu przyjmowania leków. Wielu pacjentów początkowo sceptycznych, po wyjaśnieniach lekarza, akceptowało terapię. Przy czym bezpośredni kontakt ze specjalistą jest bardziej ceniony niż przekazanie przez lekarza informacji pisemnych lub czytanie ulotek. Według oceniających w ulotkach brakowało zrozumiałego i szczegółowego opisu działania leku, w szczególności charakteru oczekiwanych korzyści, natomiast był położony nacisk na działania niepożądane.

Niektórzy pacjenci wskazywali na potrzebą monitorowania przez reumatologa właściwego przyjmowania leku oraz precyzyjne omawianie wyników badań okresowych w trakcie terapii [10].

W terapii MTX znaczenie ma również status socjoekonomiczny chorego i jego styl życia oraz przyzwyczajenia. W grupie pacjentów o niskich zarobkach obserwuje się częstszy brak realizacji recept [1]. Niektórzy pacjenci nie potrafią zrezygnować ze spożywania alkoholu, przez co rezygnują z regularnego przyjmowania leku [7]. Z kolei osoby prowadzące uporządkowany styl życia, nawykłe do wypracowania stałych zasad (np. przestrzeganie diety, regularna aktywność fizyczna) lepiej również znoszą reżim terapii [20].

Niestosowanie się do reżimu terapii MTX może być także związane ze słabą dostępnością leku w aptecce [1].

Płeć, wiek, wykształcenie nie były znaczące, choć zaobserwowano przewagę nieprzestrzegania zasad terapii wśród osób młodych i słabiej wykształconych [1, 2].

Duże znaczenie ma wsparcie społeczne. Ponad 50% pacjentów niestosujących się do zasad przyjmowania leku nie miało wsparcia rodziny. Czynniki te były istotne zwłaszcza w grupie kobiet [1].

Dla pacjenta ważny jest także sposób podawania leku. Przyjmowanie MTX w formie doustnej jest znacznie bardziej komfortowe, ale należy pamiętać o kilku istotnych ograniczeniach wpływających na wchłanianie leku (jak posiłki, biegunki, przyjmowanie leków słabo wchłanianych). Przy doustnym przyjmowaniu MTX jego biodostępność jest mniejsza niż w przypadku podawania pozajelitowego. Dlatego też kluczowa jest dawka leku. Wykazano wysoką skuteczność początkowej dawki 20 mg MTX tygodniowo. Niestety obserwowano wówczas także więcej przypadków nietolerancji leku. Przy mniejszych dawkach początkowych (12,5 do 20 mg tygodniowo) efekt terapeutyczny utrzymywał się bez zmian przy jednoczesnym spadku toksyczności (efekty toksyczne jak dla dawek 5 do 10 mg tygodniowo). Szczególnie istotną kwestią dla pacjenta jest schemat dawkowania leku. Zaleca się podawanie początkowo preparatu w dawce 7,5 do 15 mg tygodniowo, przy czym stosowane są tabletki po 2,5 mg, więc ich liczba waha się pomiędzy 3 a 6 tabletek MTX [11].

Należy dodatkowo uwzględnić fakt, że poza MTX terapia RZS wymaga równoległego stosowania innych preparatów (jednoczesne podawanie kwasu foliowego to obecnie standard) [1]. Obserwowano, że duża liczba przyjmowanych tabletek jest skorelowana z większymi i częstszymi odstępstwami od schematu leczenia [7]. Wraz ze wzrostem zalecanej dawki MTX pacjenci częściej zapominali o przyjęciu leku lub przyjmowali nieprawidłową dawkę [1].

## MOŻLIWOŚCI ZWIĘKSZENIA PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Dla wielu pacjentów problemem jest przyjmowanie wielu tabletek (w przypadku MTX od 3 do 6). Ograniczeń wiążących się z MTX w formie doustnej nie ma preparat do podawania podskórnego. Jest dobrze wchłaniany i tolerowany przez chorych. W półrocznych badaniach udowodniono, że znacząco lepsze efekty terapeutyczne zostały osiągnięte wśród pacjentów, którzy przyjmowali lek w formie iniekcji podskórnej niż wśród stosujących tabletki. Należy tu zwrócić uwagę na objętość podawanej dawki. Pacjenci zdecydowanie lepiej oceniali MTX podawany w postaci wysoce skoncentrowanej formacji (dawka 50 mg/ml w objętości 0,4 ml), w małej strzykawce ze zintegrowaną igłą niż lek średnio skoncentrowany (dawka 10 mg/ml w objętości 2 ml) z niezależną igłą umieszczaną na strzykawce przed iniekcją. Jako podstawowe zalety wymieniali małą objętość leku oraz zintegrowaną igłę. Preparat skoncentrowany był również znacznie lepiej oceniany przez pracowników służby zdrowia wykonujących wstrzyknięcia. W przypadku grupy pacjentów samodzielnie podających sobie lek, przeszło 90% deklaroowało chęć kontynuacji terapii z użyciem formacji wysoce skoncentrowanej z fabrycznie zamontowaną igłą. Ponadto preparat ten okazał się bardzo dobrze tolerowany. Rumień obserwowano nawet rzadziej niż w przypadku dawki średnio skoncentrowanej [16, 19].

Zaleca się przestawienie pacjentów, zwłaszcza tych, którzy nie stosują się do wytycznych terapii, na MTX podawany pozajelitowo (domięśniowo lub podskórnie) [16].

Istnieją dane na temat dożylnego podawania wysokich dawek MTX pacjentom, u których wcześniejsza konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna (z powodu nietolerancji pokarmowej lub nieskuteczności). Większość badanych osób uzyskiwała poprawę stanu zdrowia po 24 tygodniach kuracji [18]. Duże nadzieje wiąże się z lekiem w postaci skojarzonej z nanoemulsją lipidową do podawania dożylnego. Badania na modelu zwierzęcym (króliki z indukowanym zapaleniem stawów) dowiodły, że przy takiej formie preparat wywiera znacznie silniejsze działanie przeciwzapalne w obrębie błony maziowej stawu niż MTX komercyjny [15].

Przez cały okres trwania choroby istotny jest dobry kontakt pacjenta z lekarzem i weryfikacja przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Możliwy jest też elektroniczny monitoring przyjmowanych tabletek. W momencie otwarcia opakowania tabletki umieszczony w nim chip





Ryc. 1. Możliwości poprawy przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

wysła informację do centralnego systemu monitorującego. Jest to jednak, niestety, bardzo kosztowne rozwiązanie [20]. Dobrą i o wiele tańszą metodą na określenie, czy pacjent prawidłowo stosuje się do wymogów terapii jest krótki kwestionariusz wypełniany przez chorego w trakcie wizyty. Aby móc zweryfikować *compliance* pacjenta wystarczająca jest zaledwie 5-pytaniowa ankieta (Tab. 3), choć można ją rozszerzyć o pytania bardziej szczegółowe [13].

Pożądane rezultaty przynosi szczegółowe omówienie wyników badań, zwłaszcza obrazowych, pacjenta w czasie wizyty [14]. Należy zwrócić uwagę na sposób przekazywania diagnozy. Wielu pacjentów w wyniku emocji związanych z tym faktem nie jest w stanie w ogóle przyswoić informacji na temat leczenia, co skutkuje późniejszym niewłaściwym przyjmowaniem leku [10]. Dlatego bardzo ważna jest właściwa forma przekazu. Cenne jest, jeśli lekarz w trakcie omawiania choroby oraz schematu terapii dba, aby było to jasne i przystępne dla pacjenta. Pomocne w tym są zdjęcia, graficzne schematy, uproszczone instrukcje [14]. Właściwa edukacja w zakresie

symptomów i aktywności choroby, konieczności i roli właściwego leczenia, ewentualnych skutków ubocznych i sposobów radzenia sobie z nimi skutkuje zmniejszeniem się poziomu stresu i frustracji pacjenta. Badania udowodniły, że dobra współpraca pomiędzy lekarzem a pacjentem jest bardzo silnym czynnikiem prognozującym ( $p < 0,001$ ) prawidłowe stosowanie się chorego do wytycznych terapii [1]. Jeśli nie będzie on przestrzegał zaleceń reumatologa i prawidłowego dawkowania leku od początku terapii, jest bardziej prawdopodobne, że w ciągu kolejnych lat przerwie przyjmowanie leku. Trzeba także pamiętać, że przestrzeganie reżimu terapii MTX zmniejsza się wraz z wydłużeniem czasu pomiędzy rozpoznaniem a przepisaniem leku [2]. Dlatego istotna jest jak najwcześniejsza diagnoza.

Największą zgodność ze schematem leczenia obserwuje się u chorych w ciągu pierwszego roku terapii. Powodem tego może być silna potrzeba leczenia [5]. Wraz z czasem trwania kuracji ta zgodność zaczyna stopniowo spadać. Należy temu przeciwdziałać, zarówno poprzez edukację pacjenta, który staje się świadomy potrzeby terapii, jak

Tabela 3. Kwestionariusz weryfikujący *compliance* pacjenta.

Pytanie
1. Stosuję leki antyreumatyczne, ponieważ wówczas mam mniej dolegliwości
2. Z pewnością nie ośmieliłbym (am) się „przegapić” dawki leku
3. Przechowuję leki zawsze w tym samym miejscu i dlatego nie zapominam o ich przyjmowaniu
4. Stosuję leki, ponieważ mam pełne zaufanie do mojego reumatologa
5. Stosuję się ściśle do zaleceń lekarza

i przez uproszczenie schematu leczenia, stosowanie bardziej skoncentrowanych dawek leku (początkowo w formie doustnej 1 – 2 tabletek, a następnie, aby zwiększyć biodostępność, w postaci do podania podskórnego w ampułkostrzykawce ze zintegrowaną igłą bądź we wlewie dożylnym). Celowym zabiegiem jest też stała kontrola właściwego przyjmowania leku przez pacjenta za pomocą np. kwestionariusza (Ryc.1).

## PODSUMOWANIE

Zaniechanie leczenia RZS nieuchronnie prowadzi do zmian uszkadzających stawy, postępującej niepełnosprawności funkcjonalnej oraz wzrostu śmiertelności. Jednak również niestosowanie się do reżimu terapii może zagrażać zdrowiu pacjenta, wiązać się z częstszymi wizytami u specjalisty, dodatkowymi badaniami oraz zabiegami. Przekłada się to na znaczny wzrost kosztów opieki medycznej [1] i obniżenie komfortu życia pacjentów, którzy nie przestrzegali zaleceń reumatologa (podczas 2-letniego okresu badań). Mieli oni gorsze wyniki badań, większą aktywność choroby, wyraźniejsze zmiany radiograficzne i mniejszą funkcjonalność stawów [20].

Terapia jest długotrwała, a jej sukces zależy od stosowania się do zaleceń reumatologa oraz reżimu terapii. Aby to osiągnąć, niezbędna jest współpraca lekarzy oraz firm farmaceutycznych w uproszczeniu schematu leczenia i dostosowaniu go do potrzeb pacjenta.

## PIŚMIENNICTWO

- Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA, Khan S, Batool S, Farman S. Adherence to Methotrexate therapy in Rheumatoid Arthritis. *Pak. J. Med. Sci.* 2016;32(2):413-417. [http://dx.doi.org/10.12669/pjms.322.9566]
- Bliddal H, Eriksen SA, Christensen R et al. Adherence to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Danish Nationwide Cohort Study. *Arthritis.* 2015, Article ID 915142, DOI: [http://dx.doi.org/10.1155/2015/915142].
- Contreras-Yáñez I, Ponce De León S, Cabiedes J, Rull-Gabayet M., Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci.* 2010;340(4):282-90.
- de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol.* 2003;30(1):44-54.
- de Thurah A, Nørgaard M, Harder I, Stengaard-Pedersen K. Compliance with methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: Influence of patients' beliefs about the medicine. A prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1441-1448.
- de Thurah A, Nørgaard M, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K. Methotrexate compliance among patients with rheumatoid arthritis: the influence of disease activity, disease duration, and co-morbidity in a 10-year longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2010;39(3):197-205.
- DiBenedetti DB, Zhou X, Reynolds M, Ogale S, Best JH. Assessing Methotrexate Adherence in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Survey. *Rheumatol Ther.* 2015; DOI: 10.1007/s40744-015-0011-1
- Grochowicz M, Pakla-Misiur A, Narbutt J. Przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych na łuszczycę – przegląd piśmiennictwa. *Przegl Dermatol.* 2016;103:153-161.
- Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment Compliance and Dosage Administration Among Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Infliximab, Etanercept, or Methotrexate. *Am J Manag Care.* 2003;9:136-144.
- Hayden C, Neame R, Tarrant C. Patients' adherence-related beliefs about methotrexate: a qualitative study of the role of written patient information. *BMJ Open* 2015;5:e006918.
- Hernandez-Baldizon S. How to Effectively Use Methotrexate in Rheumatoid Arthritis? *Reumatol Clin.* 2012;8(1):42-45.
- Hope HF, Bluett J, Barton A, Hyrich KL, Cordingley L, Verstappen SMM. Psychological factors predict adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis; findings from a systematic review of rates, predictors and associations with patient-reported and clinical outcomes. *RMD Open* 2016;2:e000171.
- Hughes LD, Done J, Young A. A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. *BMC Musculoskelet Dis.* 2013;14:286.
- Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PKK. Medication Adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Effect of Patient Education, Health Literacy, and Musculoskeletal Ultrasound. *Biomed Res Int* 2015, 2015.
- Mello SBV, Tavares ER, Guido MC, Bonfá E, Maranhão RC. Anti-inflammatory effects of intravenous methotrexate associated with lipid nanoemulsions on antigen-induced arthritis. *Clinics* 2016;71(1):54-58.
- Müller-Ladner U, Rockwitz K, Brandt-Jürgens J et al. MC-MTX.10/ RH Study Group Tolerability and Patient/Physician Satisfaction with Subcutaneously Administered Methotrexate Provided in Two Formulations of Different Drug Concentrations in Patients with Rheumatoid Arthritis. *The Open Rheumatol J.* 2010;4:15-22.
- Rycombel A, Lomper K, Uchmanowicz I. Adherence i compliance w leczeniu nadciśnienia tętniczego. *Nadcis Tet.* 2014;18(3):151-158.
- Shiroky JB, Neville C, Skelton JD. High dose intravenous methotrexate for refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1992;19(2):247-51.
- Strisow F, Brandt A. Preference, satisfaction and usability of subcutaneously administered methotrexate for rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: results of a postmarketing surveillance study with a high-concentration formulation. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2012;4(1):3-9.
- Waimann CA, Marengo MF, de Achaval S et al. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1421-1429.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Józef Gawęda**

Świętokrzyskie Centrum Reumatologii,  
Specjalistyczny Szpital św. Łukasza,  
ul. Gimnazjalna 41B, 26-200, Końskie, Polska  
e-mail: jozef.gaweda@interia.eu

**Nadesłano:** 30.03.2017

**Zaakceptowano:** 15.04.2017

## VAT RATES ON MEDICAL DEVICES: FOREIGN EXPERIENCE AND UKRAINIAN PRACTICE

### STAWKI VAT NA WYROBY MEDYCZNE: DOŚWIADCZENIA ZAGRANICZNE ORAZ PRAKTYKA STOSOWANA NA UKRAINIE

**Vitalii Pashkov, Nataliia Hutorova, Andrii Harkusha**

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** In Ukraine differentiated VAT rates is a matter of debate. Today the Cabinet approved a list of medical products that has been changed three times resulting in changed VAT rates for specific products. European Union provides another method of regulation of VAT rates on medical devices. The abovementioned demonstrates the relevance of this study.

**Material and methods:** Comparative analysis of Ukrainian and European Union legislation based on dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive research methods were used in this article.

**Discussion:** In Ukraine general rate of VAT for all business activities is 20 %. But for medical devices, Tax Code of Ukraine provides special rules. VAT rate of 7% for transactions supplies into Ukraine and imported into the customs territory of Ukraine of medical products on the list approved by the Cabinet. The list generated by the medical product name and nomenclature code that does not correspond to European experience and Council Directive 2006/112/EC.

**Conclusion:** In our opinion, reduced VAT rates should to be established for all medical devices that are in a stream of commerce, have all necessary documents, that proved their quality and safety and fall under definition of medical devices.

**KEY WORDS:** medical devices, medical equipment, VAT rates, pharmaceutical products.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 345-347

#### INTRODUCTION

Some of the goods that are in a stream of commerce has a high level of value for people. Medical devices unconditionally belong to this category of goods. That is one of the reason of their special law regulation and providing for manufactures specific rules to production and trading. Legislation on value added tax (VAT) is not an exception from this point of view.

#### MATERIAL AND METHODS

Article is based on analysis of Ukrainian legislation, in particular, Tax Code of Ukraine, Law of Ukraine "On prevention of financial catastrophe and creating conditions for economic growth in Ukraine", orders of the Cabinet of Ministers; European Union's Directives (2006/112/EC and 2001/83/EC) and judicial practice. The research is based on dialectical, comparative, analytic, synthetic and comprehensive research methods.

#### DISCUSSION

In Ukraine, general rate of VAT for all business activities is 20 %. However, for medical devices Tax Code of Ukraine provides special rules.

VAT - excise tax form that retains the benefits of multi-tax turnover tax on all levels of the movement of products,

which includes the price of goods and fully paid by the end user, which is the vast majority of patient health institution.

In Ukraine differentiated VAT is a matter of debate, but since April 1, 2014 in accordance with Law of Ukraine of 27.03.2014 p. Number 1166-VII "On prevention of financial catastrophe and creating conditions for economic growth in Ukraine" [1] was made the first attempt to differentiate VAT, along with what regime was abolished exemptions in the supply of medicines and medical devices. At the same time from April 1, 2014 in accordance with Art. 193 Tax Code of Ukraine introduced tax treatment of such products at the rate of 7% [2].

On April 26, 2014 in Ukraine applied VAT rate of 7% for transactions supplies into Ukraine and imported into the customs territory of Ukraine of medical products on the list approved by the Cabinet; supplies into Ukraine and imported into the customs territory of Ukraine of medical devices and/or medical devices approved for use within clinical trials, permission for which is provided by the Ministry of Health of Ukraine.

Today the list of medical products, approved by Cabinet, has changed three times resulting in specific products has also changed VAT rate.

The current list of medical products supply operation in the customs territory of Ukraine and imported into the customs territory of Ukraine are subject to value added

tax at the rate of 7%, approved by Cabinet of Ministers of 3 September 2014 [3]. Number 410, which entered into force on 10 September 2014

The list generated by the medical product name and nomenclature code that does not correspond to European experience and Council Directive 2006/112/EC [4], as according to Art. Directive 98 reduced tax rates apply only to the goods or services in the categories set out in Annex III, which among other things provided for pharmaceutical products, medical equipment and other assistive devices, not individual names (names) of goods or services from a single category.

It does not include “baby products” range of medical products for babies (diapers, pacifiers, silicone and the like for children), bottles, vials, bottles, lids for sealing medicines, blood products bandage preoperative and postoperative, capsules and so on. Thus, on September 10, 2014 is automatically led to the use of the full 20% VAT rate.

We believe that selective tax breaks led to including more medical devices within the 20% VAT rate, therefore it restricts access to medicines for the benefit of private and public commercial interests. Such situation is morally unjust and unethical from any point of view. [4, p. 588]

In the Verkhovna Rada of Ukraine there is a draft law which provides the amendments to article 193 Tax Code of Ukraine, particularly provides that the reduced rates 7 % of VAT shall apply to all medical devices with no exceptions<sup>5</sup>. But for today this law is not promulgated.

As for European Union (‘EU’) it also has special rules for applying VAT to medical devices. So, under EU law on VAT, Member States may apply a reduced rate of VAT to pharmaceutical products and certain medical devices. In accordance with Article 98 of Council Directive 2006/112/EC of 28 November 2006 on the common system of VAT Member States may apply either one or two reduced rates. The reduced rates shall apply only to supplies of goods or services in the categories set out in Annex III. When applying the reduced rates to categories of goods, Member States may use the Combined Nomenclature to establish the precise coverage of the category concerned.

Paragraphs 3 and 4 of the Annex III establishes next categories of medical devices to which the reduced rates referred to in article 98 may be applied:

- pharmaceutical products of a kind normally used for health care, prevention of illnesses and as treatment for medical and veterinary purposes, including products used for contraception and sanitary protection;
- medical equipment, aids and other appliances normally intended to alleviate or treat disability, for the exclusive personal use of the disabled, including the repair of such goods, and supply of children’s car seats [5].

As we can see EU legislation allows to apply reduced rates of VAT only to medical devices that fall under the categories defined in Annex III to Council Directive 2006/112/EC and not to all medical devices that are in a stream of commerce.

Interesting position described in the judgment of the Court of Justice of the European Union handed down on 17 January 2013 in Case C-360/11 (European Commission & Kingdom of Spain). The Commission appealed to the court because it

thinks that Kingdom of Spain has applied a reduced VAT rate on broader categories of goods than what is provided for in points 3 and 4 of Annex III to Council Directive 2006/112/EC on the common system of VAT. In this case Advocate General Jääskinen has formulated conditions to which medical devices has to fulfill for applying reduced rates.

So, point 3 allows Member States to apply a reduced rate of VAT to goods which fulfil two conditions. First, they have to be ‘pharmaceutical products’, and second, these products have to be ‘normally used for health care, prevention of illnesses and as treatment for medical and veterinary purposes.’

The wording of category 4 attributes the following criteria to medical equipment to which a reduced rate of VAT can be applied: such goods have to be ‘for the exclusive personal use of the disabled.’ Two observations can be made of this wording: first, category 4 refers to medical devices used exclusively by humans, with no mention of veterinary use. Second, the application of a reduced rate of VAT to medical devices is reserved for ‘exclusive *personal* use’, excluding general use.

After analysis of Spanish legislation for compliance with the above conditions he made a decision that Kingdom of Spain has failed to fulfil its obligations under Article 98 of Council Directive 2006/112/EC of 28 November 2006 on the common system of value added tax, in conjunction with Annex III [7].

But he remarked that for understanding what kind of goods, including medical devices, applied under low rates, he had to use a few other EU directives. One of them is Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [6]. The concept of pharmaceutical product should be likened to medicinal product defined in Article 1 of this Directive as follows:

“Any substance or combination of substances presented for treating or preventing disease in human beings.

Any substance or combination of substances which may be administered to human beings with a view to making a medical diagnosis or to restoring, correcting or modifying physiological functions in human beings is likewise considered a medicinal product.”

Most language versions use different expressions in category 3 and in Article 1 of Directive 2001/83. For example, in the German versions, however, the term ‘Arzneimittel’ is used in both provisions. This is indeed a narrower term than ‘pharmaceutical product’, but it seems to be an exception to the more general trend of using differing expressions. Above-mentioned raises the issue of defining the scope of medical devices in modern context, that we discussed in previous articles [8, 9] but it require specific scientific research and goes far beyond the scope of this review.

## CONCLUSION

We think that it is clear that medicinal products are pharmaceutical products, but the two directives pursue rather different objectives, and without an express reference to a definition in another directive. We agree with Mr. Jääskinen that between them have to be a connection. Moreover, the



For our view regulation of VAT rates applying to medical devices should be clear and closely defined. In our opinion reduced rates should be established for all medical devices that are in a stream of commerce, have all necessary documents, that proved their quality and safety and fall under definition of medical devices. We believe that it will be fairly both for end users and for manufacturers that provided and trading medical devices. Moreover, this will equate to do medical devices readily available for people and prevent abusing governmental bodies their rights in connection with list of medical devices to which can be applied such reduced rates. All that will contribute to the general conception of balance between standard of living and health for people of different social groups without any discrimination [11, p. 565].

1. See at: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/T141166.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T141166.html)
2. See at: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2755-17>.
3. See at: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/410-2014-%D0%BF%paran10#n10>.
4. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Andrii A. Olefir.: The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market; *Wiad Lek* 2016, 69, 3 (cz. II), 587-591
5. COUNCIL DIRECTIVE 2006/112/EC of 28 November 2006 on the common system of value added tax. See at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32006L0112>
6. See at: [http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4\\_1?pf3511=56621](http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=56621)
7. Judgment of the Court of Justice of the European Union, Case C-360/11. See at: <http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?num=C-360/11&language=EN>
8. Vitalii Pashkov, Andrii Harkusha.: Certain aspects on medical devices software law regulation 2016, tom LXIX, nr 6, p. 765-767
9. Vitalii Pashkov, Nataliya Gutorova, Andrii Harkusha.: Medical device software: defining key terms; *Wiadomości Lekarskie* 2016, tom LXIX, nr 6, p. 813-817
10. See at: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
11. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Petro P. Noha.: Principle of serviceability and gratuitousness in transplantation?; *Wiad Lek* 2016, 69, 3 (cz. II), 565-568

Department of Civil, Commercial and Environmental Law,  
Poltava Law Institute, Poltava, Ukraine  
tel.: +380-532-560-148  
e-mail: poltava\_inst@nulau.edu.ua

**Zaakceptowano: 24.03.2017**

# ИНФОРМАЦИОННО-АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ

## THE INFORMATION-ANALYTICAL PROVISION OF THE ANALYSIS OF THE INDICATORS OF MORBIDITY AMONG CHILDREN'S POPULATION OF UKRAINE

Инна В. Беликова<sup>1</sup>, Александр В. Катрушов<sup>1</sup>, Нина Р. Радченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ВЫСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ "УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ", ПОЛТАВА, УКРАИНА

<sup>2</sup>ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. В. Н. КАРАЗИНА, ХАРЬКОВ, УКРАИНА

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** Здоровье детей, как будущее Украинской нации, является интеллектуальным и трудовым потенциалом нашего общества. Изучение состояния здоровья детского населения, выявление особенностей и тенденций в разных возрастных группах, на разных территориях проживания дает возможность определить приоритетные проблемы и определиться с политикой профилактики.

**Цель исследования:** изучение показателей здоровья детского населения, особенностей формирования данных про здоровье детей и подростков, выявление целесообразности учета и анализа факторов риска возникновения наиболее распространенных заболеваний.

**Материалы и методы:** Для достижения поставленной цели были проанализированы годовые отчеты (ф. 12; ф. 20; ф. 21-а; ф. 31-здоров; ф. 70), проанализирована учетная документация лечебных учреждений.

**Результаты:** При снижении численности детского населения, остаются достаточно высокими показатели заболеваемости и распространенности. Увеличение показателей общей заболеваемости происходит за счет накопления хронических заболеваний и подтверждается возрастной динамикой частоты заболеваний впервые выявленных, среди всех зарегистрированных: среди детей от 0 до 6 – 87,0%; среди 7-14 лет – 67,3%; среди подростков – 57,06%.

**Выводы:** При мониторинге состояния здоровья детей целесообразно определять не только структуру заболеваемости, а и основные факторы риска для каждой возрастной группы в целом, и отдельных групп болезней в частности, и таким образом прогнозировать уровень здоровья населения с целью заблаговременного формирования профилактических мероприятий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** Здоровье детского населения, факторы риска, мониторинг, информационно-аналитическая система.

### ABSTRACT

**Introduction:** Children's health is the future of the Ukrainian nation, the intellectual and labor potential of our society. The study of the state of health of the child population, the identification of features and trends in different age groups, in different areas of residence makes it possible to identify priority problems and determine the policy of prevention.

**The aim:** The study of the health indicators of the child population, the specifics of the formation of data on the health of children and adolescents, the identification of the appropriateness of recording and analyzing the risk factors for the occurrence of the most common diseases.

**Materials and methods:** To achieve this goal, the annual reports (f.12, f.20, f.21-a, f.31, f.70) were analyzed, the records of medical institutions were analyzed.

**Results:** With a decrease in the number of children, the rates of morbidity and prevalence remain quite high. The increase in the incidence of general morbidity is due to the accumulation of chronic diseases and is confirmed by the age-related dynamics of the incidence of diseases newly diagnosed, among all those registered: among children from 0 to 6, 87.0%; Among 7-14 years old - 67.3%; Among adolescents - 57.06%.

**Conclusions:** When monitoring the state of children's health, it is advisable to determine not only the structure of the incidence, but the main risk factors for each age group in general, and certain groups of diseases in particular, and thus predict the level of public health in order to create preventive measures in advance.

**KEY WORDS:** Children's health, risk factors, monitoring, information-analytical system..

## ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья населения зависит от множественного комплекса факторов, таких как, способ жизни, наследственность, экология, социальные факторы и др. С развитием новых технологий, которые применяются в медицине, все больше внимание уделяется организации здравоохранения, которая тоже, как известно, имеет свое долевое участие в формировании здоровья населения.

На сегодняшний день, приоритетом государственной политики в Украине должно стать сохранение здоровья всех слоев населения, повышение качества медицинской помощи, разработка новых подходов к управлению и финансированию системы здравоохранения.

Здоровье населения Украины характеризуется как неудовлетворительное, что обусловлено высокими показателями смертности (13,9 на 1000 населения), низким уровнем средней ожидаемой продолжительности жизни (71,31) и продолжительностью здоровой жизни (59,2), самой высокой в Европейском регионе убылью населения (-4,3 на 1000 населения) [1].

Здоровье детей, как будущее Украинской нации, является интеллектуальным и трудовым потенциалом нашего общества. Здоровье ребенка характеризуется состоянием жизнедеятельности, которое соответствует биологическому возрасту, гармонической совокупностью физических и умственных характеристик, адекватным формированием адаптационных и компенсаторных возможностей организма во время его развития.

Изучение состояния здоровья детского населения, выявление особенностей и тенденций в разных возрастных группах, на разных территориях проживания дает возможность определить приоритетные проблемы и определиться с политикой профилактики.

Не смотря на большую работу, которая проводится, в Украине сохраняются высокие показатели заболеваемости, особенно в период новорожденности и в возрасте до 1 года. Данная ситуация требует дальнейшего анализа, а также разработки новой методологии сбора информации и принятия управленческого решения по решению существующей проблемы [2].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования было изучение показателей здоровья детского населения, особенностей формирования данных про здоровье детей и подростков, выявление целесообразности учета и анализа факторов риска возникновения наиболее распространенных заболеваний.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использован комплекс методов, а именно системного подхода, библиосемантический (для изучения отечественного и мирового опыта для анализа

показателей здоровья детского населения). Были проанализированы отчетные формы лечебных заведений (ф. 12; 20; 21-а; 31-здоров; 70) и учетные формы лечебных заведений.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИСКУССИЯ

На сегодня демографическая ситуация складывается таким образом, что имеет тенденция к снижению численности живорожденных и как следствие снижение численности детей в возрасте от 0 до 14 лет.

При снижении численности детского населения, остаются достаточно высокими показатели заболеваемости и распространенности.

Увеличение показателей общей заболеваемости происходит за счет накопления хронических заболеваний и подтверждается возрастной динамикой частоты заболеваний впервые выявленных, среди всех зарегистрированных: среди детей от 0 до 6 – 87,0%; среди 7-14 лет – 67,3%; среди подростков – 57,06%

В структуре заболеваемости детей первого года жизни первые ранговые места занимают заболевания органов дыхания (55,5%); на втором месте – заболевания, которые возникают в перинатальном периоде (9,3%); на третьем – болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения связанные с вовлечением иммунного механизма (4,9%); далее идут заболевания нервной системы, глаза и придаточного аппарата, заболевания органов дыхания.

В структуре заболеваемости (первичной) детей в возрасте от 0 до 17 лет первые ранговые места принадлежат заболеваниям органов дыхания (67,11%), кожи и подкожной клетчатки (5,14%), болезни органов пищеварения (3,6%), травмы, отравления и другие действия внешних факторов (3,58%).

К сожалению, на сегодня не существует единой процедуры и методических подходов к оценке риска здоровью населения. А развитие методологии оценки факторов риска здоровью позволит спрогнозировать показатели здоровья населения с целью оптимальной организации медицинской помощи населению на следующий период.

Факторы риска определяются как сочетание условий, агентов, как определенное физиологическое состояние, образ жизни, значительно увеличивающий подверженность той или иной болезни, повышающий вероятность утраты здоровья, возникновения и рецидива болезней. Механизм их влияния на организм заключается в снижении резистентности, нарушении развития, облегчении возникновения болезней под воздействием причинных агентов [3,4].

Для повышения эффективности процесса принятия управленческих решений, определения адекватных путей выхода из сложившихся медико-демографических ситуаций, необходима разработка и внедрение интеллектуальной системы управления (информационно-аналитическое сопровождение) здоровьем населения в системе социально-экономического и со-



Рис. 1. Уровень рождаемости в Украине (2011-2015)

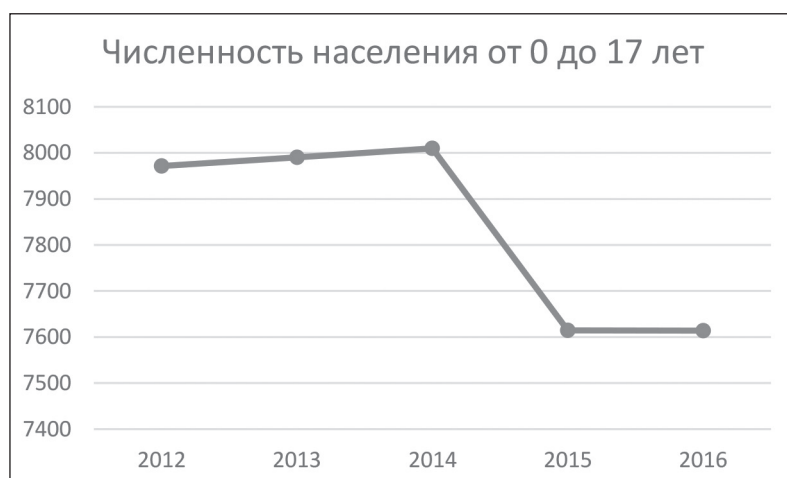


Рис. 2. Численность населения Украины в возрасте 0-17 лет

Табл. 1. Динамика заболеваемости (первичной) и распространённости заболеваний среди детей разных возрастных групп в Украине в 2011-2015 гг. (на 1000 детского населения)\*

	До 1 года		0-6 лет		7-14 лет		15-17 лет	
	Первичная	Общая	Первичная	Общая	Первичная	Общая	Первичная	Общая
2011	1560,6	-	1634,8	1875,7	1348,9	2023,3	1218,9	2116,9
2012	1479,5	-	1565,7	1803,3	1284,1	1963,1	1188,2	2109,6
2013	1450,71	-	1545,44	1780,24	1305,81	1969,05	1220,13	2159,6
2014	1454,5	-	1410,88	1624,47	1206,39	1801,42	1151,06	2022,28
2015	129,18	-	1377,24	1589,9	1198,33	1776,78	1188,6	2083,2

\*Данные предоставлены по информации центра медицинской статистики МОЗ Украины

циально-гигиенического мониторинга, позволяющая в диалоговом режиме осуществлять ввод и обработку информации, проводить идентификацию проблем на основе разработанных прогностических моделей и предлагать варианты ее решения.

Анализ существующей системы отчетности позволяет утверждать, что существующая система устарела. Отсутствуют современные унифицированные информационные системы учета, мониторинга заболеваний. Весь учет ведется или дублируется на бумажных носителях. Дублирование информации не приводит к межведомственной координации и не способствует эффективному принятию управленческих решений.

## ВЫВОДЫ

Показатели заболеваемости и распространенности заболеваний у детей сохраняют высокий уровень.

Изучение тенденций и распространенности заболеваний среди населения является важнейшей составляющей стратегии управления.

При мониторинге состояния здоровья детей целесообразно определять не только структуру заболеваемости, а и основные факторы риска для каждой возрастной группы в целом, и отдельных групп болезней в частности, и таким образом прогнозировать уровень здоровья населения с целью заблаговременного формирования профилактических мероприятий.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция развития системы общественного здоровья – Режим доступа – [с экрана] <http://www.kmu.gov.ua/control/uk/cardnpd?docid=249618799>
2. Инна В. Беликова, Леся А. Руденко.: К вопросу усовершенствования информационно-аналитической составляющей в условиях реформирования системы здравоохранения Украины. *Wiadomosci Lekarskie*, Tom LXIX, 2016, Nr2, czII, 249-251.
3. Лисицын, Ю. П. Концепция факторов риска и образа жизни. *Здравоохранение РФ*, 1998, № 3, 49-52.
4. Третьякова, Н. В. Основы организации здоровьесберегающей деятельности в учебном заведении : монография. Екатеринбург : Изд-во Рос. гос. проф.-пед. ун-та, 2009, 142.

---

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

**Инна Беликова**

Кафедра социальной медицины,  
ВГУЗУ «Украинская медицинская  
стоматологическая академия»,  
ул. Шевченка 23, 36011 Полтава, Украина  
e-mail.: belikova.05@mail.ru

**Nadesłano:** 11.01.2017

**Zaakceptowano:** 20.04.2017

# ROAD SAFETY IN POLAND: MAGNITUDE, CAUSES AND INJURIES

## BEZPIECZEŃSTWO RUCHU DROGOWEGO W POLSCE: SKALA, PRZYCZYNY ORAZ OBRAŻENIA

Krzysztof Goniewicz<sup>1,2</sup>, Mariusz Goniewicz<sup>3</sup>, Witold Pawłowski<sup>2</sup>, Piotr Fiedor<sup>4</sup>, Dorota Lasota<sup>5</sup>

<sup>1</sup> WYŻSZA SZKOŁA OFICERSKA SIŁ POWIETRZNYCH W DĘBLINIE, WYDZIAŁ BEZPIECZEŃSTWA NARODOWEGO I LOGISTYKI, DEBLIN, POLAND

<sup>2</sup> STUDIUM MEDYCYN KATASTROF, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLAND

<sup>3</sup> ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLAND

<sup>4</sup> KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ I TRANSPLANTACYJNEJ WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLAND

<sup>5</sup> KATEDRA FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLAND

### ABSTRACT

Road accidents are a serious problem of the modern world. They are one of the main causes of injuries and are the third most frequent cause of death. Every year, about one million people, adults and children, die on the roads and several millions get injured. Mortality rate due to injuries from road accidents amounts to 2.2% of all deaths in the world. The research presents epidemiology of road accidents in the period 2004–2015 with particular emphasis on the key issues of road safety in Poland, related to the dangerous behaviour of road users (disregard toward traffic rules). Between years 2004 and 2015 on Polish roads took place more than 508000 accidents with 53155 fatalities and more than 572000 casualties. Despite the various measures which are taken to improve safety on Polish roads, the number of dead and wounded in the vehicle mishap is still large, and losses borne by society are high. To improve safety on Polish roads, it is necessary to continue multi- action plan to systematically progress in the level of road safety.

**KEY WORDS:** road traffic accidents (RTA); injuries; road safety

### STRESZCZENIE

Wypadki drogowe stanowią poważny problem współczesnego świata. Są jedną z głównych przyczyn wszystkich urazów, które to stanowią trzecią przyczynę zgonów na świecie. Każdego roku na drogach świata ginie około miliona osób dorosłych i dzieci, a kilkanaście milionów zostaje rannych. Umieralność z powodu obrażeń poniesionych w wyniku wypadków drogowych stanowi 2,2% wszystkich zgonów na świecie. W pracy przedstawiono epidemiologię wypadków drogowych w Polsce w latach 2004–2015 ze szczególnym zwróceniem uwagi na główne problemy bezpieczeństwa ruchu drogowego w Polsce związane z niebezpiecznymi zachowaniami uczestników ruchu drogowego (nieprzestrzeganie przepisów ruchu drogowego). W latach 2004–2015 na polskich drogach wydarzyło się ponad 508000 wypadków, w których zginęło 53155 osób, a ponad 572000 zostało rannych. Pomimo różnorodnych działań, które są podejmowane w celu poprawy bezpieczeństwa na polskich drogach liczba rannych i zabitych na skutek wypadków drogowych jest w dalszym ciągu bardzo duża, a straty ponoszone przez społeczeństwo wysokie. Aby poprawić stan bezpieczeństwa na drogach naszego kraju, konieczne jest kontynuowanie wielokierunkowych działań mających na celu systematyczne podnoszenie poziomu bezpieczeństwa ruchu drogowego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** wypadki drogowe (RTA); obrażenia; bezpieczeństwo na drodze

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 252-256

### INTRODUCTION

The predicament of roads accidents appeared in the preliminary phase of automotive development. More often at first, casualties were connected with car races, popular in the end of the XIX century. They were caused by reckless driving, no safety issues among the participants and random pedestrians, rapid increase in car speed (the speed limit of 100 km/h exceed in 1899), low levels of vehicle protection (primitive steering, brake drums, simplicity of the production with fewer specimens), deficiency in the number of roads adapted to the traffic, insufficient laws which did not cover basic grounds of car mobility. Nicolas-Joseph Cugnot designed and built the worlds first steam vehicle in 1769 and caused the first car crash, driving it into

the wall. Further in 1893, an accident took place involving two vehicles. Passengers did not suffer any serious injuries. However, the first motor fatality was a pedestrian crossing the road in New York, in 1895. Likewise, a passerby was fatally hit by a car in Europe, in 1896, trying to outrun the vehicle while crossing the road. The second victim, who died in a car accident in Europe, was a driver (marquis de Montagnac during a car race in 1897). 8 contestants and passengers, together with a little girl running across the road, died, and many other spectators suffered a range of injuries during a rally Paris- Madrid. Even though, it was finished after the starting stage in Bordeaux.

Several dozens of years after those incidents, the problem of car crashes turned over into an epidemic. Therefore, it

took an important place among health and social issues. Moreover, it has kept the high level of importance until today. After all, victims of car accidents are not only drivers and passengers, but also pedestrians, mostly children and elderly people. Casualties among road users lead to losses and extreme expenditures, which L. Brongel named the hardest and the most expensive war of the modern world [1]. Nowadays, a fatal car crash happens on average every 50 seconds, and every two seconds with one casualty or more. In fact, each year about a million adults and children die in a similar incident's and millions sustain injuries. 2.2 % of all deaths are caused by car accidents [2]. Furthermore, relying on details published by the World Health Organisation, the number is going to rapidly increase till 2020 up to 2 million [3].

The European Office of Statistics- Eurostat's summary informs us that Greece has the highest level of fatalities, which die in automobile accidents. To illustrate, the number of deaths comes to 1576 people per million passengers in some parts of that country. On the other hand, Germany has the best statistics of all nations with the least casualties caused by vehicle mishaps. On the roads of Bremen, the safest German city- land, average 23 people automobile passengers die per million; similar Berlin and Hamburg- 57. It is shown that a similar intensity in a number of deaths caused by car crashes that in Bremen occurs in Spanish Ceuta (Moroccan enclave) – 26 fatalities per year. Poland has an average rate of 476 fatalities per million passengers, what gives us the fifth position in the EU, after Latvia (752), Romania (749), Lithuania (571) and Slovakia (507). Malta is leading as the country with the least fatal casualties on the roads- 61 [4].

The data gathered by European Database (CARE) on road accidents tells us that in 2008 1,232,722 car accidents took place, which led to 38,875 deaths and 1,631,416 casualties. The biggest number of vehicle mishaps took place that year in Germany - 320,614, Italy 218,963 and The United Kingdom - 176,814. Poland was sixth with 49,054 incidents. But at the same time, the smallest number of accidents was in Luxemburg - 927, Cyprus - 1,392 and Malta - 1,398. Unfortunately, the highest number of fatalities was noted in our country. Poland got the shameful, leading position among the EU nations with 5,437 people. Except Poland, the next few places in that statistics were taken by Italy- 4,731 people, Germany- 4,477 people and France - 4,275 people.

In contrast, the least number of fatalities caused by vehicle accidents were in Malta - 15, Luxemburg- 35 and Cyprus - 82. The most injured were in Germany - 409,047 people, Italy- 310,739 and Great Britain - 237,811. Poland took sixth place in that statistics with 62,097 injured. Bulgaria got the highest score of deaths per 100 accidents 13.2. Poland was second with 11.1. After that, there were Romania - 10.4; Lithuania - 10.2; Greece- 9.7; Denmark- 8.1; Latvia- 7.6. After all, the lowest index of fatalities per 100 accidents was noted in the United Kingdom - 1.5; Germany - 1.4 and Malta - 1.2. On the other hand, the highest amount of casualties per 100 accidents was

distinguished in Ireland - 143.9; Sweden - 142.2 and Italy - 141.9. Poland was placed on the 18<sup>th</sup> position - 126.6 [4].

The level of security is determined by the number of accidents, moreover, by the results of those incidents. That index placed Poland among the least safe European countries. During the last ten years, on average 19 people died every day as a result of a car accident and 200 suffer injuries, some even being disabled for life. Nowadays, more than 5,000 people die as a result of traffic mishaps every year in Poland and 60,000 is injured [2,4].

Main issues of traffic safety in Poland are:

- Dangerous behaviour of road users (disregard for traffic law);
- Speeding; Drink driving; take no notice of safety equipment (seat belts, equipment ensuring children safety, helmets);
- Lack of respect for other traffic users (cyclists and pedestrians);
- Low quality to the infrastructure of roads;
- Appalling technical condition of vehicles

The research aims at assessing the magnitude, causes as well as injuries for traffic accidents in year's 2005 to 2014 in Poland. The research is based in the analysis of dense data contained in the road safety reports.

## EPIDEMIOLOGY OF ROAD ACCIDENTS IN POLAND 2004–2015

Every fourth death in Poland is caused by external problems. Between 2004 and 2015 65% of all traffic fatalities, passed away before getting to the hospital. Car accidents are a main cause of death in cases of Polish man up to 44 years old - three times more than in Western Europe. Moreover, average of 150 citizens per million die every year in Poland, while in the safest European countries like Holland, Sweden and The United Kingdom the index is 50-60. The mortality rate of car accidents in Poland equals to 12 killed per 100 incidents, while in Western Europe it is average 4.5/100 (the United Kingdom – 1.6; Sweden - 3.5; Holland - 4.0; Finland - 5.5; Hungary – 6.5). The amount of fatalities caused by car accidents per 100,000 people equals 14.7 in Poland (Sweden - 5.9; the United Kingdom - 6.1; Holland - 6.4; Germany - 8.0; France - 9.2). USA is the country with the least number of car crashes resulting in fatalities with average 2.5 per 10,000 vehicles each year. Western Europe has an average of 3 traffic mishaps with deaths per 10,000 automobiles every year and Poland 3.5. Moreover, the World Bank's experts estimate, using the analogy to other countries, because of that Poland loses 2% every year of the gross domestic products. Even more, other specialists say that it might be even between 7–8% of the national budget. Dutch experts highlight the opinion that losses caused by car accidents, slow Polish economy down [2,4,5].

Between 2004 and 2015 508558 automobile mishaps took place on Polish roads, what resulted in 53355 fatalities and 572308 injured. Through the last decade the worst was year 2000, which effected in the highest number of car accidents with deaths and casualties. A steady decrease appeared in

2004 and continued till 2006. The number of car crashes and deaths connected to them started to rise again in 2007. In the next period, in 2008 and 2009 was a drop in the statistics. The table I presents changes in the number of car accidents, killed and injured in road accidents in Poland between 2004 and 2015.

Factors mainly influencing road safety are: humans-road- vehicle. Humans among them, as a causative factor, has the main control over the level of safety. Behaviour of individual groups of road users determine in the greatest way car crashes occurrences. Therefore, other factors have lesser meaning. Additionally, the Polish Police Headquarter voices the opinion that human behaviour on the road and disregard towards the traffic law cause car accidents on our roads [4].

Most car accidents in Poland were caused by the driver between 2004 and 2015- over 76%, pedestrians fault was held in 20% of them, passengers caused average of 0.3% and other reasons were in fault in about 2% of crashes. And then, complicity determined 0.5% incidents.

Between 2004 and 2015 young drivers caused average of 18% car accidents per year, which effected in 18% of all vehicle crashes and fatalities. Population of young people aged between 18 and 25 years old constitute about 10% of Poland inhabitants. Young drivers, car accidents perpetrators, very often operate modern, fast automobiles. Main causes of the car accidents determine by young people are: Lack of experience and ability to operate the vehicle; Overestimate the reflex and invalid impulses (young drivers are to confident about their brilliant reflexes, their ability to receive and process stimulus even without carving the habit of living the sufficiently broad security margins); Tendency to risky behaviour (more people in similar age they having in the car more likely to drive dangerously); Participating in the traffic in the time and places with the lower level of security (night time, weekends); Drink driving

A young driver is the most responsible when his on his own in the car. During the growth in the number of friendly passengers, the chances for survival decreases. If the teenager takes one person, his chance for finishing the escapade safely drops by 39%. If he is accompanied by two people, he takes double risks. The presence of colleagues encourages reckless behaviour, which involves proving that speeding and strong impressions are his alter ego. Heavier is the car, it is more prone to slipping off the road. The risk generates the speed and the speed creates the inertia [6, 7].

Main causes of traffic accidents generated by drivers in Poland between 2004 and 2015: inappropriate speed for traffic conditions; Failure to give right of way; Incorrect overtaking, passing; Incorrect passing pedestrian crossings; Failure in keeping a safe distance between vehicles; Driving on the wrong side of the road; Lack of attention, distraction, fatigue, falling asleep; Running a red light [4, 8].

Speeding determines 22% of car accidents, which result in average of 30% fatalities. Near 40% of Polish drivers exceed the speed limits. Moreover, the percentage is higher on national roads - 62%, transit routes crossing through

small town and villages - 84% and urban areas - 48% of all drivers. These indicators are the highest among The European Union countries. Studies conducted in the canters involved in the biomechanics of communications injuries prove, that the risk of casualties and the effects of impact increases in proportion to the square of speed. Overload at the moment of impact is so great that the passengers mass increases several, or even a dozen times. At a speed of 50 km/h collision effects are the same as a fall from a height of 10 meters (3 floors.) At the speed of 80 km/h impact outcomes correspond to the collapse of 24 meters (8 floors). As far as the speed of 100 km/h is concerned, results are the same as a fall from a height of 40 meters (12–13 floors) [9]

The causes of road accidents caused by pedestrians in Poland in the years 2004–2015 are: entering the roadway carelessly before the approaching vehicle; irregular crossing of the road (running through it); crossing the road in a prohibited place; entering the roadway recklessly from behind the vehicle or obstacle; Recreational, irresponsible usage of the road by children or intrusion onto the road of the child to 7 years; Standing on the road or lying on the road; Using the wrong side of the road; Entering the road on the red light.

Pedestrians were the majority fatalities in such accidents. In 2004 they caused 8,041 of incidents on the roads, which resulted in 1,144 deaths and 7,160 casualties among road traffic participant. In 2005 pedestrians determined 5,015 car mishaps (11.3% of all accidents), which caused deaths of 771 people (16.9% of all fatalities) and 4,361 suffered injuries (7.8% of all casualties). Among the age groups of pedestrians, the perpetrators of road accidents, the most car accidents (more less 30%) and the biggest number of fatalities caused persons aged 40–59. In the case of pedestrians, as well as drivers, mostly men contributed to accidents emergence. Over 65% of car crashes, where pedestrians were in fault, were cause by the male sex. Therefore, female pedestrians were guilty of emergence 35% automobiles mishaps. Most car accidents caused by pedestrians took place in months: November, October, and December. As a decisive influence on the distribution of such accidents should be considered bad weather conditions prevailing during this period, and also short days, because pedestrians become less visible after dawn what combines with lack of caution (pedestrians as well as drivers) caused a high number of car accidents on the road [2, 4, 9].

Statistics from The Polish Police Headquarter inform us that every fifth car accident was caused by drink driving. Additionally, taking into the account the number of intoxicated offenders in the category of traffic participants in recent years, it was noticeable that the amount of car accidents caused by drunken pedestrians dropped, while the growth of intoxication was observed among drivers. Incidents determined by drunk drivers were classified as serious, with many fatalities. Drunken roads users cause an average of 11% vehicle mishaps, which have assigned 12% deaths. Statistics of The Polish Police Headquarter



**Table 1.** Road accidents and their consequences in Poland in the years 2004 to 2014.

Year	Road accidents	Killed	Injured	Severity	Victim severity
2004	51 069	5 712	64 661	15	11
2005	48 100	5 444	61 191	14	11
2006	46 876	5 243	59 123	14	11
2007	49 536	5 583	63 224	15	11
2008	49 054	5 437	62 097	14	11
2009	44 196	4 572	56 046	12	10
2010	38 832	3 907	48 952	10	10
2011	40065	4189	49501	10	11
2012	37046	3571	45792	9	9
2013	35847	3357	44059	9	8
2014	34970	3202	42545	9	8
2015	32967	2938	39778	9	8

report about the increase of drunk roads user (pedestrians, drivers, and cyclist) during the night time up to 49.5%. 11% of them are intoxicated during the day time. The average concentrations of alcohol found in the blood of pedestrians killed in road accidents are low, average of 2.4 ‰ alcohol. During public holidays the level of intoxication and the number of drunken people increases. Medico-legal evaluation shows much higher percentage of unsound roads' users, who caused car crashes than the Central Statistical Office's statistics [4, 10].

A fully fit driver reacts in an unanticipated, dangerous situation in within 0.5 to 0.8 of a second. Therefore, even a small dose of alcohol (1 g/kg body weight) can prolong it for an additional 0.3–0.5 of a second. At higher alcohol concentrations, especially in the late phase of elimination when accompanied by fatigue, response time due to disturbance of muscle coordination extend even more. Study has proven that drivers younger than 20 and older than 55 years old are particularly vulnerable to accidents being under the influence of low dose of alcohol and sustained more dangerous injuries. In particular, there is no such thing as a "safe dose of alcohol" as far as impact on the impairment of concentration and efficiency are concerned. Endangerment in road traffic caused by drunken participants represents the mathematical determination of the risk of accident (index of road accident hazards) in case of ascertaining driver's intoxication. At a concentration of alcohol in the blood 0.3‰ the risk increases up to seven times. If the level of alcohol reaches average of 1 to 1.49‰ - it raises the risk 31 times and when it exceeds above 1.5‰ the treat becomes 120 times higher. As a result of various analyses, there was created a belief that at a concentration greater than 1.0‰ alcohol we are talking about the absolute inability to drive [11].

The majority of road accidents in Poland in the years 2004–2015 happened during the day light, in good weather conditions, on dry surfaces, in built-up area, on straight roads [4].

During analyzing the time of road accidents emerge in the period 2004–2015, it was discovered that the most of them took place in July, August and October. A large number of accidents in the summer months are due to increased traffic movement connected to summer holidays. While a large number of accidents in the autumn months due to deteriorating weather conditions (for example day is shorter) and road conditions. Allocating road accidents each day of the week, most of them were recorded on Fridays. Most people were killed on Saturday, where on average day every eighth casualties died, what on Fridays grew up to every ten victim [4, 12].

Data from the Polish Police Headquarters shows that among all kinds of car accidents in Poland in the period 2004–2015 usually the main causes were a collision of vehicles on the move and driving into a pedestrian. Definitely a lower amount of car incidents was caused by rollover vehicle, invasion to a tree, pole or other road objects and driving into immobilized automobile. In Poland, for years a very significant group of car accidents victims constitute unprotected road users: pedestrians, cyclists and motorcyclists (average of 40% fatalities of automobiles mishap). Among the vulnerable road users can be distinguished a specific group under threat. By that we mean children, people with disabilities and elderly people. Pedestrians are 10 times more likely to die than drivers on the road. Incidents with pedestrians usually finish with serious injuries or death. Children casualties suffer more often but not severe damages, however, elderly people have problems with gaining full recovery. Pedestrian struck at a speed of 60 km/h has a 15% chance of survival. Pedestrian hit at a speed of 50 km/h has a 45% chance of survival. Reducing speed of 1 km / h is 3% fewer accidents [2, 4, 13].

Examining incidents in places made available for pedestrian traffic has proven that a lot of car mishaps happen on pedestrian crossings. Number of accidents in these places, as The Polish Police Headquarter inform, rise systematically [4].

Children injured in road accidents are mainly pedestrians. A child who has completed the seventh year of life may - accordance with the law - use the road unaccompanied by adults. The largest group of victims of accidents among children are pupils of the first three grades of primary school. Children aged 6–12 years are victims of vehicle mishaps twice more often than younger. In this period of life they become more independent, therefore, they are more likely to be a victim of an accident during cycling or roller-skating. Children aged 0–6 years are victims of car incidents as vehicle's passengers, later on as pedestrians, cyclists. Accidents involving children often occur in cities (on pedestrians crossing, bus stops, junctions,) days free from lessons, weekends, holidays, on the way home - school - home, early afternoon, in summer months (when days are longer and children spend more time outside). The most common causes of road accidents involving children as pedestrians above all are the sudden intrusion of a child on the road, usage of the road as a playground, going out on the street out of stationary vehicle, running while crossing a road - very often in unauthorized place. Children till reaching age of 10–12 years can not be independent in handling road traffic. Parents are responsible for preparing the child to participate in traffic. They are their first teachers, so they have the greatest potential impact. Therefore, an example of the parents is the most effective way of teaching minors proper behaviour. In other words, parents should refrain from any errors, recklessness, disregard for rules etc. because the child may take such action as a norm, or accept them subconsciously [14–16].

## CONCLUSIONS

Between years 2004 and 2015 on Polish roads more than 508000 accidents occurred which effected in 53155 fatalities and over 572000 casualties. As a main cause of all vehicle mishaps was distinguish disregard towards pedestrians' and cyclists' law - 47%, drink driving - 40%, aggressive behaviour on the road - 23%, speeding - 20%, enforcing the right of way - 9%, driving without indicators on - 6%, overtaking at a pedestrian crossing - 4%. To improve the level of safety in traffic, we should consistently carry out tasks, which aim at educating the public towards behavioural changes that promote road safety, strengthen public awareness of the inevitability of punishment for disregard towards traffic law, continuing education of specialists in many fields related to road safety. Additionally, we should aim into improving conditions of Polish roads, liquidate dangerous spots and eliminate usage of vehicles in poor condition, organizing first aid courses. These activities could have a significant impact on improving road safety, what will result in lower number of accidents and decreasing fatalities statistics.

## REFERENCES

1. Brongel L. *Złota godzina czas życia, czas śmierci*. Kraków: Krakowskie Wydawnictwo Medyczne, 2007
2. Goniewicz M, Nogalski A, Khayesi M, Lübek T, Zuchora B, Goniewicz K et al. Pattern of road traffic injuries in Lublin County, Poland. *Cent Eur J Public Health*. 2012;20(2):116.
3. World Health Organization. *Violence, Injury Prevention, and World Health Organization. Global status report on road safety 2013: supporting a decade of action*. World Health Organization, 2013.
4. Polish National Police. <http://www.policja.pl> [17.11.2016].
5. Paradowska M. Comparison of Road Safety Policy Objectives in Poland and in the European Union. In: Bąk M (ed.). *Transport Development Challenges in the Twenty-First Century*. Sopot: Springer International Publishing, 2016, 103–123.
6. Owczarek AJ, Kowalska M. Epidemiologia wypadków komunikacyjnych w Polsce. *Probl Hig Epidemiol* 2014;95(1):55–60.
7. Jaśkiewicz M, Jurecki M, Zuska A. Przyczyny wypadków drogowych w Polsce i w Niemczech w latach 2000–2012. *Autobusy: technika, eksploatacja, systemy transportowe* 2014;15:69–70.
8. Staniewski E, Nonas B. Wypadki drogowe i ich skutki w aspekcie bezpieczeństwa na polskich drogach. *Gosp Mater Logist* 2015;5:669–708.
9. Central Statistical Office of Poland. [<http://stat.gov.pl/en/>].
10. Goniewicz K, Goniewicz M, Pawłowski W et al. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016;42:433. doi:10.1007/s00068-015-0544-6
11. Caban J, Drożdż P, Winiarski G. Przyczyny powstawania wypadków drogowych w Polsce. *Logistyka* 5, CD 1, 2015:703–710.
12. Lasota D, Staniszevska A, Tarchalska-Kryńska B, Mirowska-Guzel D, Krajewski P. Nietrzeźwość a ryzyko zgonu w wypadku komunikacyjnym. *J Edu Health Sport* 2015;5(6):419–432.
13. Wycena kosztów wypadków i kolizji drogowych na sieci dróg w Polsce na koniec roku 2013 (Estimation of costs of road accidents and collisions in Poland at the end of 2013). Warszawa: Instytut Badawczy Dróg i Mostów na zlecenie Krajowej Rady Bezpieczeństwa Drogowego, Ministerstwo Infrastruktury i Rozwoju, 2014
14. Figlus T, Wilk A, Gawron A. Analiza stanu bezpieczeństwa ruchu drogowego dla obszaru miasta. *Logistyka* 2014(3):1698–1706.
15. Wilson S. Rozwój infrastruktury a bezpieczeństwo na drogach w Polsce. *Logistyka* 2014:3666.
16. Sobolewski M. Wskaźnik ciężkości wypadków drogowych w porównaniach międzynarodowych. *Logistyka* 3, CD 1, 2015:4506–4511.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Krzysztof Goniewicz**

Studium Medycyny Katastrof  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
ul. Żwirki i Wigury 81 A, 02-091 Warszawa  
tel.: 22 57 20 545, 57 20 536  
e-mail: krzysztof.goniewicz@wum.edu.pl

**Nadesłano:** 03.12.2016

**Zaakceptowano:** 17.02.2017

# LECZENIE POUDAROWEJ SPASTYCZNOŚCI Z UWZGLĘDNIENIEM WYBRANYCH METOD FIZJOTERAPEUTYCZNYCH I USPRAWNIANIA KONTROLI MOTORYCZNEJ – PRZEGLĄD AKTUALNYCH DOWODÓW NAUKOWYCH

## POST-STROKE SPASTICITY MANAGEMENT INCLUDING A CHOSEN PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS AND IMPROVEMENTS IN MOTOR CONTROL – REVIEW OF THE CURRENT SCIENTIFIC EVIDENCE

Robert Dymarek<sup>1</sup>, Kuba Ptaszkowski<sup>2</sup>, Lucyna Słupska<sup>3</sup>, Małgorzata Paprocka-Borowicz<sup>2</sup>, Jakub Taradaj<sup>3,4</sup>, Tomasz Halski<sup>3</sup>, Joanna Rosińczuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ZAKŁAD CHOROBY UKŁADU NERWOWEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY, WROCŁAW, POLSKA

<sup>2</sup> KATEDRA FIZJOTERAPII, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIwersYTET MEDYCZNY, WROCŁAW, POLSKA

<sup>3</sup> INSTYTUT FIZJOTERAPII, PAŃSTWOWA MEDYCZNA WYŻSZA SZKOŁA ZAWODOWA, OPOLE, POLSKA

<sup>4</sup> KATEDRA PODSTAW FIZJOTERAPII, WYDZIAŁ FIZJOTERAPII, AKADEMIA WYCHOWANIA FIZYCZNEGO KATOWICE, POLSKA

### STRESZCZENIE

Choroby naczyniowe mózgu o podłożu udarowym dotyczą milionów osób na całym świecie, a roczny odsetek zachorowalności stale rośnie. W dobie społeczeństwa starzejącego się i cierpiącego na liczne czynniki ryzyka, w szczególności te modyfikowalne, udary mózgu oraz następowe porażenie mięśni w wyniku uszkodzenia struktur składowych górnego neuronu ruchowego będzie coraz to poważniejszym problemem dla całego systemu opieki zdrowotnej. Skuteczne postępowanie lecznicze i fizjoterapeutyczne w przypadku utrwalonej spastyczności poudarowej, zarówno w okresie ostrym, jak i przewlekłym, stanowi nadal istotny problem medyczny o charakterze interdyscyplinarnym. Opieka nad tego typu pacjentem staje się swoistym wyzwaniem nie tylko dla lekarzy specjalności neurologicznej, internistycznej, kardiologicznej, dermatologicznej czy też neurochirurgicznej, ale także dla fizjoterapeutów w ich codziennej praktyce klinicznej.

Celem pracy jest przedstawienie problematyki udarowej oraz następowego porażenia spastycznego w aspekcie aktualnych możliwości leczenia farmakologicznego i chirurgicznego, a przede wszystkim z zastosowaniem skutecznych metod fizjoterapeutycznych, których zastosowanie potwierdzone zostało na drodze wiarygodnych badań naukowych w myśl zasad Medycyny i Fizjoterapii Opartej na Faktach (EBMP – Evidence Based Medicine and Physiotherapy)

**SŁOWA KLUCZOWE:** poudarowa spastyczność, leczenie, fizjoterapia, kontrola motoryczna, przegląd piśmiennictwa, badania naukowe

### ABSTRACT

Cerebrovascular diseases based on stroke etiology concern millions of people worldwide, and annual rates of disease are still increasing. In the era of an aging society and suffering from a number of risk factors, in particular those modifiable, strokes and muscles' spastic paresis, subsequently resulting in damage of upper motor neuron structures will become a serious problem for the entire health care system. Effective management and physiotherapy treatment for post-stroke spasticity persisted, both in the acute and chronic, is still a significant medical problem in the interdisciplinary aspect. Care procedures for this type of patient becomes a kind of challenge for specialists in neurology, internal medicine, cardiology, dermatology or neurosurgery, but also for physiotherapists in their everyday clinical practice.

The aim of this paper is to present the issues of cerebral stroke and resulting spastic hypertonia in terms of current pharmacological treatment and surgery, and primarily through the use of effective physiotherapy methods, the use of which was confirmed in the way of reliable scientific research in accordance with the principles of Evidence Based Medicine and Physiotherapy (EBMP).

**KEY WORDS:** post-stroke spasticity, treatment, physiotherapy, motor control, literature review, scientific research

### WPROWADZENIE

Udar mózgu charakteryzuje się deficytem neurologicznym związanym z ostrym ogniskowym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (CNS – *Central Nervous System*)

na drodze zaburzeń naczyniowych z wykluczeniem innego podłoża etiopatologicznego [1]. Według Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AHA) oraz Amerykańskiego Towarzystwa Udarowego (ASA) definicja udaru

mózgu wymaga spójnego określenia dla wielowymiarowych potrzeb praktyki klinicznej, badań naukowych oraz zdrowia publicznego, bazując na postępach w naukach podstawowych, neuropatologii oraz neuroobrazowania, które umożliwiają szczegółową obserwację i zrozumienie złożonych mechanizmów niedokrwienia oraz krwotoku mózgowego [2].

Zgodnie z danymi populacyjnego badania przeprowadzonego na ponad milionowej grupie chorych w ramach Europejskiego Projektu Rejestracyjnego Udarów (EROS), do udziału w którym zakwalifikowano 6 ośrodków z krajów europejskich, w tym Francji, Włoch, Litwy, Wielkiej Brytanii, Hiszpanii oraz Polski; stwierdza się nieznacznie częstsze występowanie udaru wśród kobiet rzędu 51,4% (w Polsce 50,4%), średni wiek dla szczytu zachorowalności ustalono na 73 lata (w Polsce 71 lat), a przedział wiekowy 75–84 lat cechuje się największą zapadalnością i dotyczy prawie 33% osób (w Polsce 30,4%). Wykazano, iż średnia roczna zachorowalność na udary w populacji europejskiej dotyczy 101,2 osoby na 100 000, z czego największa liczba odnotowana została na Litwie rzędu 239,3 na 100 000, a najmniejsza we Włoszech na poziomie 101,2 na 100 000 (w Polsce 147,2 na 100 000) [3].

Dowiedziano również, iż najczęstszym typem udaru jest udar niedokrwienno (ICS – *Ischemic Cerebral Stroke*) stwierdzony aż w 81,7% przypadków (w Polsce 80,7%), z kolei krwotok śródmózgowy (IH – *Intracerebral Hemorrhage*) występował u 12,4% osób (w Polsce 6,7%), krwotok podpajęczynówkowy (SAH – *Subarachnoid Hemorrhage*) pojawiał się u 2,9% pacjentów (w Polsce 5,9%), a w pozostałych 3% przypadków stwierdzono postać idiopatyczną (w Polsce 6,7%). Wśród czynników ryzyka, najpoważniejszym, a zarazem występującym najczęściej okazało się nadciśnienie tętnicze stwierdzone u 66% chorych (w Polsce 75,8%). Pozostałe, równie istotne czynniki ryzyka, to: palenie tytoniu dotyczące 21,7% (w Polsce 31,9%), migotanie przedsionków u 21,2% (w Polsce 25%), cukrzyca wykryta u 15,9% pacjentów (w Polsce 10,7%), przebyte zawały serca u 12,4% (w Polsce 11,4%) oraz wcześniejsze przejściowe ataki niedokrwienne [3].

Z kolei w badaniu kohortowym przeprowadzonym w ramach projektu Ryzyka Arteriosklerozy w Społeczeństwie (ARIC) na grupie prawie 500 pacjentów po udarze mózgu, scharakteryzowane zostały szczegółowe objawy mózgowych incydentów naczyniowych, z uwzględnieniem podziału na płeć, rasę oraz typ udaru. Z przebiegiem IS związane jest występowanie następujących neurologicznych symptomów deficytowych (z częstością ich występowania): hemipareza (87,6%), porażenie mięśni mimicznych (58,7%), porażenie mięśni kończyny górnej (81,1%) i dolnej (73,4%), jednostronne przeciwległe zaburzenia czucia (49%), zaburzenie czucia okolicy twarzy (22,9%), zaburzenia czucia na poziomie kończyny górnej (42,3%) i dolnej (37,6%), zaburzenia mowy (26,1%), niespecyficzny ból głowy (22,4%), zaburzenia chodu i kontroli równowagi (11,4%), połowicze niedowidzenie (15,4%), diplopia (5,2%), zawroty głowy (2,5%) oraz drgawki (3,2%) [4].

Z zestawienia przeprowadzonego na bazie 3 kohortowych obserwacji klinicznych na łącznej grupie 7710 chorych,

z uwzględnieniem klasyfikacji obszarów niedokrwienia, wynika, iż status funkcjonalny w półrocznym odstępie od momentu wystąpienia ICS określany jest jako niezależny u 33% pacjentów, natomiast 45% uzależnionych jest od pomocy drugiej osoby (aż 23% chorych zmarło w trakcie badania) [5].

## ODLEGŁE NASTĘPSTWA UDARU I PORAZENIE SPASTYCZNE

Funkcja kończyny górnej po udarze mózgu zaburzona jest u 70–80% pacjentów w ostrej fazie oraz u 40% pacjentów w fazie przewlekłej. Dochodzi do ograniczenia świadomych, skoordynowanych i precyzyjnych czynności ruchowych, jak również istotnego pogorszenia ogólnego poziomu aktywności dnia codziennego (ADL – *Activities of Daily Living*) oraz partycypacji w społeczeństwie, co skutkuje negatywnym wpływem na jakość życia pacjentów, jak również ich rodzin (QoL – *Quality of Life*) [6, 7]. Medyczne powikłania ogólnoustrojowe po udarze dotyczyć mogą nawet 70% chorych z obecnym co najmniej jednym zdarzeniem i obejmują najczęściej: depresję (56,6%), ból o podłożu mięśniowo-szkieletowym (28%), infekcje układu moczowego (17,8%), zapalenie płuc (4,2%), powikłania sercowo-naczyniowe (4,2%), upadki (4,2%), krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego (3,2%), drgawki (2,5%) oraz odleżyny (1,7%) [8]. Zjawiskiem, którego nie należy bagatelizować jest także poudarowy ośrodkowy ból neurogeny wynikający z uszkodzenia struktur wzgórza (CPP – *Central Poststroke Pain*) [9]. Ponadto obserwowane są procesy nieodwracalnej degeneracji układu mięśniowego oraz kostnego o charakterze zmian reologicznych i metabolicznych, obejmujące także struktury sąsiadujące. Zaliczyć do nich można miopię oraz sarkopenię, deformacje kostno-stawowe, jak również zwłóknienia, atrofie i spastyczność mięśni [10].

Spastyczna hipertonia mięśni szkieletowych jest złożonym zjawiskiem neurologicznym o charakterze deficytowym, obejmującym złożone procesy sensomotoryczne w przebiegu uszkodzeń górnego neuronu ruchowego (UMN – *Upper Motor Neuron*) [11]. Najczęściej przytaczaną definicją spastyczności w piśmiennictwie światowym jest ta opracowana przez Lance'a, która określa spastyczność jako zaburzenie motoryczne wynikające z uszkodzenia UMN, charakteryzujące się wzmożeniem spoczynkowego napięcia mięśniowego i tonicznego odruchu rozciągania, a także wygórowaniem odruchów ścięgnistych. Spastyczność uzależniona jest od szybkości biernego rozciągania mięśnia, gdyż przebiega z wygórowaniem odruchu rozciągającego, powstałego w wyniku jego początkowego odhamowania i następnej nadpobudliwości [12]. Kolejną definicję zaproponował zespół naukowców Pandyan i wsp. [13], zgodnie z którą, istotą spastyczności jest zaburzenie sensomotoryczne powstałe na skutek uszkodzenia UMN, objawiające się mimowolną, okresową lub też stałą nadpobudliwością mięśni.

Dane literaturowe wskazują, że aż 12 milionów ludzi na całym świecie cierpi z powodu spastyczności, a częstość występowania porażenia spastycznego u osób po udarze mózgu szacuje się na 17–38%, według niektórych źródeł



nawet powyżej 60% [14]. Szczegółowe dane wynikające z obserwacji poszczególnych faz poudarowych ukazują obecność spastyczności w fazie wczesnej (1–4 tydzień) na poziomie 4–27%, w fazie późniejszej (1–3 miesiąc) rzędu 19–26,7% oraz fazie przewlekłej (>3 miesiące) w granicach 17–42,6% [15]. To właśnie w fazie przewlekłej, po upływie 3–6 miesięcy od momentu udaru, odnotowywany jest największy odsetek chorych cierpiących na kurczowe porażanie mięśni. U dwóch trzecich pacjentów spastyczność powoduje upośledzenie funkcjonowania kończyn, z czego najczęściej niesprawność ta lokalizowana jest w obrębie kończyn górnych [16].

the modified Rankin Scale (mRS). Z całą odpowiedzialnością podkreślić należy, iż Polskie dane z piśmiennictwa są zbyt ubogie w analizy epidemiologiczne występowania spastyczności poudarowej, a próby podjęte w kierunku ustalenia tych faktów kończą się jedynie na szacunkach w zestawieniu z krajami zachodnimi [17].

## LECZENIE FARMAKOLOGICZNE W SPASTYCZNOŚCI

Dobór różnorodnych metod terapeutycznych oparty powinien być na realistycznych oraz jasno sprecyzowanych oczekiwaniach zarówno pacjentów, jak i personelu medycznego. Doustna farmakoterapia oparte jest z reguły na metodzie prób i błędów, co wiąże się ze stosunkowo niewielką skutecznością przekładającą się na daleką, od oczekiwanej, poprawę stanu pacjenta. Pamiętać należy o fakcie, iż pacjent w momencie leczenia ukierunkowanego na redukcję spastyczności ma możliwość, przy braku przeciwwskazań zdrowotnych wynikających przede wszystkim z obecności zdiagnozowanych schorzeń współistniejących, jednoczesnej kombinacji wielu środków farmakologicznych ale także ich uzupełnienia metodami zachowawczymi (fizjoterapeutycznymi) lub interwencyjnymi (chirurgicznymi).

Skuteczne i dobrze zaplanowane postępowanie fizjoterapeutyczne oparte być powinno na adekwatnym doborze środków farmakologicznych, których działanie wpłynie w rezultacie końcowym na spotęgowanie uzyskanych efektów oraz ich podtrzymanie w okresie długoterminowym [18]. Nie mniej jednak warto przytoczyć opisany paradygmat mówiący o przeważającej wartości fizjologicznej stymulacji uszkodzonego po udarze mózgu, który należy trzymać z dala od farmakologicznego „wypłukiwania” receptorów neuronalnych [19].

Farmakoterapia inicjowana jest od początkowo niewielkich dawek leków, które następnie stopniowo podwyższane są do momentu uzyskania oczekiwanego efektu, z obserwacją reakcji pacjenta i minimalizacją ryzyka pojawienia się efektów ubocznych. Optymalne leczenie farmakoterapeutyczne dotyczyć powinno wykorzystania możliwie najmniejszych dawek leku o potencjalnie największej ich efektywności. W redukcji spastyczności u pacjentów po udarze mózgu stosowane są leki doustne takie jak: baklofen, diazepam, tyzanidyna oraz dantrolen [20].

Dodatkową efektywność wykazuje także klonidyna i gabapentyna (przeważnie w terapii łączonej), a także popularna neurotoksyna botulinowa (BNTX) aplikowana z powodzeniem w formie bezpośrednich iniekcji domię-

śniowych, których skuteczność potwierdzona została licznymi badaniami [21]. Bezpieczniejsze dawki baklofenu mogą być także dostarczane dokanałowo, a właściwie do wnętrza przestrzeni podpajęczynówkowej rdzenia kręgowego, z wykorzystaniem w tym celu pomp infuzyjnych, które to implantowane są podskórnie w okolicę powłok brzusznych pacjenta [22].

Niegdyś częściej wykorzystywano także iniekcje miejscowe przy użyciu środków neurolitycznych blokujących przewodnictwo nerwów obwodowych, takich jak roztwór 2–5% fenolu lub 40–50% alkoholu [23]. W obecnych czasach coraz popularniejsze staje się stosowanie leków powstałych na bazie kannabinoidów pochodzących z ekstraktów z marihuany. Preparat ten, podobnie jak ćwiczenia ruchowe, pobudza układ endokannabinoidowy dzięki stymulacji receptorów CB1, co skutkuje promocją synaptycznej plastyczności [24]. Także w Polsce dopuszczony został do obrotu w wyselekcjonowanych aptekach lek o nazwie Sativex będący preparatem w postaci sprayu stosowanego na śluzówkę jamy ustnej. Niemniej jednak istnieje uzasadniona konieczność wnikliwej obserwacji bezpieczeństwa tych środków w oparciu o kliniczne obserwacje długoterminowe w zestawieniu z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów poddanych interwencji placebo [25].

## LECZENIE CHIRURGICZNE W SPASTYCZNOŚCI

Leczenie neurochirurgiczne w spastycznym porażeniu po udarze mózgu obejmuje poziom interwencji w obrębie mięśni, nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego oraz samego mózgu. Procedury chirurgiczne ukierunkowane są w głównej mierze na kompensację w obrębie układu mięśniowo-szkieletowego, prowadząc do poprawy stanu funkcjonalnego chorych, szczególnie gdy wcześniej stosowane leczenie zachowawcze nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Jeśli po upływie 6-miesięcznego stosowania metod zachowawczych farmakoterapeutycznych oraz fizjoterapeutycznych zauważalny jest brak jakichkolwiek postępów, z pogarszającym się wręcz stopniowo stanem chorego, istnieje konieczność rozważenia zakwalifikowania pacjenta do interwencji chirurgicznej [26].

W skład procedur inwazyjnych, których celem jest likwidacja bolesnych przykurczów mięśni, eliminacja deformacji stawowych i pozycjonowanie kończyn w bardziej funkcjonalnych ułożeniach, wchodzi procedury obwodowe (PNP – *Peripheral Neurosurgery Procedures*) oraz centralne (CNP – *Central Neurosurgery Procedures*). Do procedur PNP zaliczane są m.in.: rizotomia tylna (przecięcie wybranych grzbietowych korzeni nerwowych rdzenia kręgowego w celu odzyskania równowagi pomiędzy obwodami łuku odruchowego) oraz selektywna obwodowa neurektomia (przecięcie wyselekcjonowanych pęczków nerwowych z poszczególnych nerwów ruchowych celem ograniczenia nadpobudliwości włókien porażonego mięśnia). Z kolei do CNP zaliczane są zabiegi, takie jak: selektywna rdzeniowa kordektomia (ablacyjna metoda poprzecznego uszkodzenia wybranych struktur rdzenia

kręgowego celem zmniejszenia podwyższonych tonicznych odruchów rozciągania); podłużna rdzeniowa mielotomia (ablacyjna metoda podłużnego uszkodzenia wybranych struktur rdzenia kręgowego celem przerywania połączeń między komórkami rdzeniowymi) oraz mikrochirurgiczna DREZotomia (nacięcie i ablacja okolicy bruzdy grzbietowo-bocznej rdzenia kręgowego w celu zniszczenia komponenty aferentnej łuku odruchowego), a także procedury stereotaktyczne (thalamotomia, dentatotomia), od których odstąpiono ze względu na niewielką skuteczność oraz znaczne ryzyko wystąpienia zaburzeń czucia, jak również pogłębienia deficytu neurologicznego [27].

Stosowane są także typowo ortopedyczne interwencje chirurgiczne skupiające się na mechanicznym wydłużeniu przykurczonych mięśni oraz ścięgien lub ich transpozycji, przeprowadzaniu osteotomii korygujących oś kończyny dzięki eliminacji powstałych deformacji elementów kostnych i stawowych, jak również wykonywaniu miotomii lub tendotomii opartych na przecięciu włókien mięśniowych lub ścięgowych będącym ostatecznością w leczeniu odpornej i utrwalonej spasty czności [28].

## FIZJOTERAPIA W REDUKCJI SPASTYCZNOŚCI I POPRAWIE FUNKCJI

Interdyscyplinarna fizjoterapia, w oparciu o metody konwencjonalne oraz metody specjalistyczne oparte na działaniach neurostymulujących i neuromodulujących, jest podstawą leczenia wszystkich pacjentów ze spasty cznością mięśni, niezależnie od jej etiopatogenezy. W obecnych czasach, światowy rozwój badań z zakresu szeroko rozumianej neuronauki i neurofizjologii, skupionych na wyjaśnieniu oraz zrozumieniu podstaw zjawiska neuroplastyczności i reorganizacji ośrodków kory mózgowej, edukacji nowych i reedukacji utraconych czynności ruchowych, jak również czynników warunkujących powrót sprawności funkcji motorycznych w przebiegu schorzeń mózgu, jest kluczowym elementem rewolucji nowoczesnej fizjoterapii [29]. Our understanding of motor learning, neuroplasticity, and functional recovery after the occurrence of brain lesion has grown significantly. New findings in basic neuroscience have stimulated research in motor rehabilitation. Repeated motor practice and motor activity in a real-world environment have been identified in several prospective studies as favorable for motor recovery in stroke patients. Electrical stimulation can be applied in a variety of ways to the hemiparetic upper extremity following stroke. In this paper, an overview of current research into clinical and therapeutic applications of functional electrical stimulation (FES).

W licznych doniesieniach ukazano zależność między postępiami uzyskiwanymi w wyniku prowadzonej rehabilitacji, bazującej na osobniczym potencjale każdego pacjenta, wieloma predyktorami, takimi jak: zjawisko synaptogenezy warunkującej plastyczność neuronalną, możliwy udział nieuszkodzonych neuronów zdrowej półkuli mózgu, mechanizmy korowo-rdzeniowej funkcjonalnej oraz strukturalnej integracji czy też zjawisko przestrojenia i reorganizacji przetrwałych ośrodków korowych wykazujących aktywność w kierunku alternatywnego przejęcia funkcji struktur uszko-

dzonych, w tym układów kontroli motorycznej. Szczególne zastosowanie mają nowoczesne narzędzia neuroobrazowania, takie jak unikalna technika obrazowania tensora dyfuzji (DTI) ukazująca zmiany strukturalne w przebiegu włókien istoty białej [30].

Główne cele, jakie stawiane są na etapie planowania strategii skutecznego i indywidualnego postępowania fizjoterapeutycznego, oparte są na wielopłaszczyznowym oddziaływaniu, które nie ogranicza się jedynie do pracy ze spasty czną kończyną lub danym mięśniem. Redukcja poziomu spasty czności nie powinna być celem samym w sobie. Mnogość i różnorodność poudarowych deficytów funkcjonalnych zmusza fizjoterapeutów do podejmowania działań w ujęciu globalnym, takich jak: poprawa chwytu ręki, usprawnienie chodu, odzyskanie kontroli postawy, reedukacja czynności samoobsługowych, przywrócenie niezależności, co ma wymierny wpływ na zwiększenie poziomu ADL i QoL. Cele te powinny być dostosowane do aktualnego stanu chorego oraz poziomu jego możliwości w zakresie aktywnej współpracy w procesie fizjoterapii.

Do celów ukierunkowanych na odwracanie skutków uszkodzenia poprzez regenerację danej funkcji motorycznej zaliczyć można: osiągnięcie pełnego zakresu ruchów wszystkich segmentów kończyny, poprawienie szybkości regeneracji i modulacji neuronalnej, wsparcie selektywności i trwałości kontroli motorycznej, realizację płynnych i złożonych czynności ruchowych, przywracanie optymalnego generowania momentu obrotowego grup mięśniowych, wsparcie koordynacji wielostawowej oraz uzyskanie odpowiedniej kontroli podczas działania sił zewnętrznych [31].

Obecnie istnieje szerokie spektrum możliwości fizjoterapeutycznych zorientowanych na poprawę funkcji kończyn, uzyskanej dzięki redukcji spasty czności mięśniowej. Różnorodne i specjalistyczne metody fizjoterapeutyczne (konwencjonalne i nowatorskie), bazują na zastosowaniu szeroko rozumianego treningu sensomotorycznego i aktywizacji ruchowej, aplikacji stymulujących bodźców fizykalnych elektrycznych, magnetycznych i mechanicznych, czy też wspomaganie całego procesu z użyciem urządzeń elektronicznych, elektrofizjologicznych oraz technicznych [32]. Identifying 53 interventions. No adverse events were reported. Strong evidence was found for significant positive effects of 13 interventions related to gait, 11 interventions related to arm-hand activities, 1 intervention for ADL, and 3 interventions for physical fitness. Summary Effect Sizes (SESS).

## SPECJALISTYCZNE METODY NEUROFIZJOLOGICZNE

- Koncepcja NDT Bobath (NDT – *Neurodevelopmental Treatment*) oparta na optymalizacji funkcjonalnej przez poprawę kontroli posturalnej, torowaniu selektywnego ruchu oraz normalizacji napięcia mięśniowego. Wykazano, iż NDT prowadzi do usprawnienia uszkodzeń na poziomie funkcji motorycznych i równoważnych; zarejestrowano także w czteroletniej ocenie długoterminowej, iż NDT w odniesieniu do programu nauczania

motorycznego wykazuje pozytywniejszy wpływ na kontrolę posturalną, parametry chodu oraz funkcję ręki, a także ADL oraz QoL; ponadto zanotowano korzystniejsze efekty procesu neurorehabilitacji w wyniku kombinacji technik NDT wraz z klasycznymi metodami kinezyterapeutycznymi; NDT prowadzi do normalizacji spastycznego napięcia mięśniowego; wpływa pozytywnie na pobudliwość rdzeniowych  $\alpha$ -motoneuronów; jak również usprawnia zdolności funkcjonalne porażonej kończyny górnej pod kątem szybkości i jakości wykonywanych czynności ruchowych [33].

- Koncepcja PNF (PNF – *Proprioceptive Neuromuscular Facilitation*) oparta na proprioceptywnym nerwowo-mięśniowym torowaniu utraconych funkcji poprzez stosowanie odpowiednich technik i wzorców ruchowych. Udokumentowano, iż kombinacja klasycznej kinezyterapii połączonej z technikami PNF wykazuje najlepsze efekty terapeutyczne na płaszczyźnie normalizacji napięcia mięśniowego oraz poziomu funkcjonalnego pacjentów; zaobserwowano także, że kombinacja zabiegów PNF z technikami neuromobilizacyjnymi prowadzi do znaczącej redukcji deficytów sensorycznych w zestawieniu ze standardową fizjoterapią; zauważono także, iż PNF oddziałuje pozytywnie na stymulowanie czucia głębokiego i propriocepcji; ponadto wpływa na poprawę jakości oraz symetrii chodu; czy też w sposób istotny przyspiesza powrót do funkcjonalnej sprawności ruchowej [34].

## TRENING FUNKCJI MOTORYCZNYCH

- Terapia wymuszeniem ruchu (CIMT – *Constraint-Induced Movement Therapy*) oparta na celowym unieruchomieniu kończyny przeciwnej do porażonej za pomocą szyny oraz następowemu przeprowadzeniu intensywnego treningu kończyny bezpośrednio porażonej (3–6 godzin przez minimum dwa tygodnie) w celu odwrócenia nawyku nieużywania dotkniętej kończyny. Zaobserwowano istotne usprawnienie funkcji motorycznych kończyny górnej w zestawieniu z efektami w grupie placebo; odnotowano utrzymywanie się uzyskanych efektów przez okres 12–24 miesięcy od momentu zakończenia badań, szczególnie u pacjentów między 3–9 oraz 15–21 miesiącem po wystąpieniu udaru; zarejestrowano także większą efektywność CIMT w kierunku poprawy motoryki porażonej kończyny górnej w porównaniu do konwencjonalnych metod rehabilitacyjnych; co więcej zastosowanie CIMT w kombinacji z BNTX jest szczególnie efektywne w redukcji spastyczności [20].
- Trening sensomotoryczny (SMT – *Sensomotoric Movement Training*) bazujący na ruchowym usprawnianiu niedowładnej kończyny dzięki ćwiczeniom manualnym, manipulacyjnym, zręcznościowym, szybkościowym, precyzji ruchu, których celem jest zwiększenie przydatności kończyny podczas ADL. Na skutek SMT zanotowano poprawę selektywnej kontroli motorycznej na poziomie porażonej kończyny górnej, które

skorelowane zostały ze zmianami topograficznymi w obrębie kory motorycznej mózgu; zauważono zależności wskazujące na uzyskanie dodatkowej stymulacji porażonej kończyny podczas obustronnego treningu SMT z jednoczesnym udziałem kończyn po stronie nieporażonej dzięki aktywizacji komunikacji na poziomie spoidła międzypółkulowego; co więcej, w najnowszych badaniach odnotowano, iż największa poprawa w płynności ruchu i kontroli motorycznej kończyny górnej miała miejsce w pierwszych 8 tygodniach po udarze; nie mniej jednak dalszej weryfikacji wymaga ustalenie optymalnego czasu trwania sesji treningowych [35].

- Trening zadaniowy (TRT – *Task-Related Training*) oparty na progresywnej aktywności ruchowej z ustalonymi zadaniami ukierunkowanymi na cel. W wyniku TRT realizowanego w przedziale 4–6 tygodni w formie dodatkowej 20-godzinnej rehabilitacji, odnotowano przyspieszenie poprawy funkcjonalnych parametrów motorycznych kończyn górnych w zakresie sprawności i siły mięśniowej; czy też kinematycznej jakości wykonywanych ruchów; nie mniej jednak istnieją również doniesienia ukazujące brak zróżnicowanej poprawy w zakresie ocenianych parametrów motorycznych kończyny górnej u pacjentów z hemiparezą [36].
- Trening z robotem (RAT – *Robot-Assisted Training*) oparty na wykorzystaniu systemów automatycznych i egzoskieletów przeznaczonych szczególnie dla pacjentów z całkowitą plegią kończyny. Celem RAT jest wspomaganie i ułatwianie wykonywania samodzielnych czynności ruchowych w sposób powtarzalny, intensywny, z możliwością rzetelnej obserwacji ich progresji. Na skutek 2-miesięcznego treningu RAT dowiedziano poprawę selektywnej mobilności stawów kończyny górnej oraz siły mięśniowej, a także podwyższenie poziomu ADL; z obserwacji wynika, iż efekty utrzymywać mogą się do nawet 6–12 tygodni po zakończeniu leczenia; ponadto wykazano szczególnie pomyślne rezultaty połączenia RAT z konwencjonalnymi metodami rehabilitacyjnymi; niemniej jednak badacze skłaniają do dalszych eksploracji i kluczowych udoskonaleń tych urządzeń [37].
- Trening wibracyjny (WBVT – *Whole Body Vibration Training*) jako nowa technika oparta na zastosowaniu indywidualnie dopasowanych wartości częstotliwości bodźca w formie wibracji całego ciała pacjenta stojącego na wertykalnie oscylującej praformie (VOP – *Vertically Oscillating Platform*), generującej przemieszczenia oraz siły grawitacyjne. Zanotowano, iż WBVT jest bezpieczną procedurą i wpływa na poprawę siły mięśniowej kończyn oraz przekłada się na usprawnienie kontroli posturalnej; już pojedyncza 5-minutowa sesja treningowa odpowiada za redukcję spastyczności, zwiększenie czynnego (aROM – *active Range of Motion*) i biernego (pROM – *passive Range of Motion*) zakresu ruchu oraz powoduje polepszenie wzorca chodu; jednakże najlepszym rozwiązaniem w kierunku optymalnego okresu treningowego poprawiającego siłę mięśni oraz redukującego poziom spastyczności wydaje się być 8-tygodniowy cykl WBVT [38].



- Trening z lustrzanym feedback’iem (MVFT – *Mirror Visual Feedback Training*) oparty na wywołaniu wrażenia efektu ruchowego porażonej kończyny w wyniku iluzji wzrokowej dzięki odbiciu lustrzanemu poruszającej się kończyny zdrowej (powszechnie stosowany w bólach fantomowych). Zauważono, iż mechanizm MVFT bazuje na normalizowaniu asymetrycznych wzorców ruchowych w wyniku desynchronizacji pierwotnej kory ruchowej; odnotowano również silny wpływ na sieci motoryczne oraz reorganizację korową, głównie dzięki zwiększonej penetracji kognitywnej w kontrolowaniu zdolności motorycznych kończyn; MVFT prowadzi do powrotu sprawności motorycznej kończyny górnej w fazie ostrej i podostrej udaru; w połączeniu z nerwowo-mięśniową stymulacją elektryczną powoduje uzyskanie trwalszych efektów; stosowanie MVFT w połączeniu z konwencjonalną fizjoterapią wykazuje bardziej wymierne korzyści [39].
- Trening z elektromiograficznym biofeedback’iem (EMG-BFT – *Electromyographic Biofeedback Training*) oparty na zasadzie dobrze poznanego sprzężenia zwrotnego, bazującego na dostarczeniu choremu informacji zwrotnej co do poprawności wykonywanych zadań ruchowych dzięki rejestracji mięśniowej aktywności bioelektrycznej, z możliwością ich korygowania przez pacjenta w czasie rzeczywistym. Zaobserwowano, iż EMG-BFT prowadzi do poprawy funkcji ręki; wpływa na redukcję porażenia spastycznego mięśni kończyny górnej, jak również podwyższa zdolność wykonywania ADL u pacjentów z hemiplegią; wpływa również pozytywnie na parametry chodu; a także odznacza się istotną efektywnością kliniczną deficytów sensomotorycznych; odnotowano, iż EMG-BFT w połączeniu z neurofizjologiczną rehabilitacją przyspiesza funkcjonalny powrót sprawności kończyny górnej w zestawieniu z grupą kontrolną; ponadto zauważono, iż podczas sesji EMG-BFT istotną rolę odgrywa motywacja fizjoterapeuty skutkująca większym zaangażowaniem i skupieniem pacjentów [40].
- Trening audiowizualny (VRBT – *Virtual Reality-Based Training*) jest nowatorską metodą uzupełniającą i urozmaicającą proces neurorehabilitacji. VRBT oparty jest na wykorzystaniu zręcznościowych gier komputerowych wprowadzających pacjenta w świat wirtualnej rzeczywistości, którego celem jest poprawa funkcji motorycznych i powrót sprawności ruchowej kończyn. Zaobserwowano, iż VRBT w zestawieniu ze standardowo prowadzoną fizjoterapią, skutkuje widoczniejszym usprawnieniem funkcji manualnych, siły mięśniowej, funkcji poznawczych, jak również czynności ADL; zauważono także, że VRBT prowadzi do poprawy kontroli motorycznej i wzrostu selektywnej aktywności mięśniowej kończyny górnej w przewlekłej fazie poudarowej; ponadto w badaniu z zastosowaniem funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI – *functional Magnetic Resonance Imaging*) w obserwacji aktywności reprezentacji motorycznej ośrodków korowych kończyny górnej zaobserwowano utrzymywanie się pozytywnych zmian aktywności mózgu nawet do 12 tygodnia po finalizacji interwencji [41].

## MIĘŚNIOWA STYMULACJA PRĄDEM ELEKTRYCZNYM

- Elektrostymulacja nerwowo-mięśniowa (NMES – *Neuro-Muscular Electrical Stimulation*) jest efektywną metodą fizykalną polegającą na dostarczeniu impulsów elektrycznych kierowanych docelowo do porażonych mięśni, dzięki wykorzystaniu powierzchniowych elektrod płytkowych. Wyróżnia się NMES prostą mięśni spastycznych, NMES recyprokalną mięśni agonistycznych i antagonistycznych, a także NMES wyzwalaną systemami EMG z jednoczesnym pomiarem aktywności bioelektrycznej mięśni porażonych przy użyciu elektrod powierzchniowych. Mechanizmy stymulacji elektrycznych nie zostały jednoznacznie wyjaśnione. Niemniej jednak obserwowane są pozytywne rezultaty w terapii pacjentów poudarowych, w postaci poprawy funkcji mięśni prostowników nadgarstka; usprawnieniu aktywności motorycznej oraz powrotu sprawności funkcjonalnej kończyny górnej; redukcji przykurczów i zmniejszeniu dolegliwości bólowych, jak również poprawie ROM; szczególnie korzystne rezultaty odnotowane zostały w połączeniu NMES wraz z rozciąganiem mięśni oraz ćwiczeniami RAT [42].
- Elektrostymulacja funkcjonalna (FES – *Functional Electrical Stimulation*) oparta na zastosowaniu impulsów elektrycznych kierowanych docelowo przez skórę do porażonych mięśni, z prowadzoną jednocześnie dodatkową aktywizacją odpowiednim zadaniem ruchowym. W licznych badaniach o znacznym stopniu wiarygodności danych naukowych wykazano pozytywne wyniki w zakresie redukcji poziomu hipertonii mięśniowej, zwiększenia aROM, odzyskania wolicjonalnej aktywności mięśniowej, szybszego powrotu sprawności kończyny górnej; co więcej wymierne korzyści uzyskano także podczas FES stosowanej w warunkach domowego usprawniania pacjentów po udarze mózgu [43].
- Przekskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS – *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*) oparta jest na transdermalnej stymulacji nerwów prądem elektrycznym zaopatrujących rejon porażonych mięśni w celu zmniejszenia bolesności, podwyższenia indywidualnego progu nocyceptywnego oraz rozluźnienia mięśni. Zanotowano, iż zabiegi TENS w kombinacji z treningiem aktywności ruchowej, szczególnie w formie TRT, skutkują redukcją spastyczności, usprawnieniem kontroli posturalnej oraz wzrostem aktywności funkcjonalnej; zarejestrowano także poprawę siły mięśniowej i zwiększenie ROM w porównaniu z grupą placebo wśród pacjentów będących w przewlekłej fazie po udarze mózgu; nie mniej jednak na przestrzeni 3-letniej obserwacji odnotowano, iż rozpoczęcie zabiegów TENS około 6–12 miesięcy po udarze może nie przynosić spodziewanych efektów w poprawie funkcji motorycznych kończyny górnej [44].

## NIEINWAZYJNA STYMULACJA PRZECZASZKOWA

- Przeczaszkowa stymulacja prądem stałym (TDCS – *Transcranial Direct Current Stimulation*) to no-



watorska i nieinwazyjna procedura fizykalna, której istotą jest korowa stymulacja mózgu z zastosowaniem przezczaszkowej aplikacji prądu stałego o niewielkiej intensywności. Energia elektryczna przekazywana jest dzięki dwóm elektrodom, katodzie (elektrodzie ujemnej) odpowiadającej za wzrost pobudliwości kory oraz anodzie (elektrodzie dodatniej) wykazuje działanie przeciwstawne. Zabiegi TDCS umożliwiają modulowanie aktywnością określonych pól korowych w kierunku aktywacji neuroplastyczności ośrodków uszkodzonych w wyniku udaru mózgu, w tym układów motorycznych. Dowiedziono, że katodowa TDCS w obrębie pierwotnej kory somatomotorycznej prowadzi do jej hiperaktywacji skutkującej znamienym zmniejszeniem spastycznego napięcia mięśniowego oraz poprawą kontroli motorycznej kończyny górnej; wykazano także, iż TCDS niezależnie od rodzaju polaryzacji elektrod w połączeniu z treningiem RAT oraz w kombinacji z interwencjami VRBT skutkuje zmniejszeniem spastyczności; niemniej jednak istnieją doniesienia skłaniające do ograniczenia rutynowego sposobu stosowania TCDS [45].

- **Przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS – *Transcranial Magnetic Stimulation*)** jest nieinwazyjną procedurą fizykalną, której istotą jest korowa stymulacja mózgu z zastosowaniem przezczaszkowej aplikacji przejściowego i stosunkowo silnego impulsu magnetycznego, dostarczanego w trakcie sesji konwencjonalnej (cTMS – *conventional Transcranial Magnetic Stimulation*) lub powtarzanej (rTMS – *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*). Podczas sesji TMS wykorzystywane są specjalne cewki, owalna lub motylowa, które generują impulsy ciągłe lub przerywane w oparciu o zjawisko indukcji elektromagnetycznej. Udokumentowano, iż impulsy o wyższej częstotliwości (>5 Hz) oddziałują obudzająco, natomiast te o niższej (<1 Hz) prowadzą do zmniejszenia pobudliwości kory. TMS opowiada za torowanie procesów adaptacyjnej reorganizacji korowej w obszarach reprezentacji motorycznej dzięki wywoływaniu kontrolowanych zmian pobudliwości skupisk neuronów. Wykazano zbliżone efekty w zakresie powrotu funkcji kończyny górnej do tych, uzyskiwanych przy użyciu TDCS [46]. Ciekawą strategią leczenia metodami stymulacyjnymi TDCS i TMS, którą warto przytoczyć, jest nie tylko oczywiste zwiększenie pobudliwości w obszarze uszkodzonej kory motorycznej, ale także hamowanie pobudliwości kory zdrowej (bez ogniska udarowego). Zaobserwowano, iż takie działanie sprzyja przywracaniu równowagi w zakresie międzypółkulowej inhibicji pomiędzy przeciwległymi polami ruchowymi kory mózgowej. Redukcja pobudliwości pierwszorzędowej kory motorycznej półkuli zdrowej prowadzi bowiem do zwiększenia aktywności tych samych rejonów ruchowych półkuli dotkniętej udarem [47].

## ZAOPATRZENIE ORTOPEDYCZNE

- Statyczne i dynamiczne ortezy należą obecnie do najczęściej stosowanych aparatów w zaopatrzeniu zewnętrznym, szczególnie dystalnych części porażonych kończyn. Wspomagające znaczenie w wielopłaszczy-

znym postępowaniu ukierunkowanym na obniżenie spastyczności i przywrócenie, możliwie największego do uzyskania w danym momencie, poziomu aktywności oraz funkcjonalności ma również zaopatrzenie ortopedyczne. Obecnie do najczęściej stosowanych aparatów w zaopatrzeniu zewnętrznym, szczególnie dystalnych części porażonych kończyn, zaliczyć można statyczne lub dynamiczne ortezy. Zaobserwowano, iż stosowanie nowych, dynamicznych ortez nadgarstka i ręki, jak również ortez kostki i stopy skutkuje pozytywnymi rezultatami w walce ze spastycznością, co uwidacznia się w poprawie zakresu ruchomości, usprawnieniu kinematyki stawów, zwiększeniu kontroli postawy oraz redukcji pasywnego oporu oraz prewencji formowania się przykurczów [48]. Co więcej, ich użytkowanie jest dobrze tolerowane przez pacjentów i nie wiąże się ze znacznym dyskomfortem, nawet w ocenie długoterminowej, w przeciwieństwie do stosowania ortez statycznych. Zauważono bowiem, iż znaczny dyskomfort uniemożliwia ich używanie przez chociażby 6 godzin dziennie nawet u 33–55% pacjentów [49].

## PODSUMOWANIE

Każda forma leczenia spastycznego porażenia mięśni cechować powinna się interdyscyplinarnością, biorąc pod uwagę leczenie farmakologiczne, interwencje chirurgiczne, jak również postępowanie fizjoterapeutyczne. Ważne jest, aby leczenie było dostosowane do indywidualnej tolerancji pacjenta uwarunkowanej poziomem natężenia bólu, jakością występujących zaburzeń funkcjonalnych czy też czynników związanych z obecnością spastyczności.

Pomimo tak szerokiego, urozmaiconego i specjalistycznego wachlarza możliwości postępowania fizjoterapeutycznego, niepodważalnym problemem jest fakt ograniczonej i wciąż niewystarczającej efektywności różnych metod fizjoterapeutycznych, jak też zbyt słabego wyjaśnienia biofizycznych i fizjologicznych mechanizmów ich oddziaływania. Nadal brakuje, szczególnie w dziedzinie fizjoterapii, dobrze zaplanowanych metodologicznie eksperymentów z wykorzystaniem adekwatnego doboru obiektywnych narzędzi kontrolno-pomiarowych w celu wyjaśnienia kluczowych mechanizmów odpowiadających za efekty lecznicze. Pozytywnym zjawiskiem staje się eliminacja ograniczeń w stosowaniu jedynie do subiektywnych relacji pacjentów popartych ocenami klinimetrycznymi. Fakt ten stanowi nadrzędną przyczynę uzasadnionych poszukiwań nowatorskich metod terapii w walce z poudarową hipertonią mięśniową.

## PIŚMIENNICTWO

1. Członkowska A, Niewada M, Saleh El-Baroni I et al. High early case fatality after ischaemic stroke in Poland: Exploration of possible explanations in the International Stroke Trial. *J Neurol Sci.* 2002;202(1-2):53–57.
2. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064–2089.

3. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I et al. Three-month stroke outcome: the European Registers of Stroke (EROS) investigators. *Neurology* 2011;76(2):159–165.
4. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2002;33(11):2718–2721.
5. Slot KB, Berge E, Dorman P, Lewis S, Dennis M, Sandercock P. Impact of functional status at six months on long term survival in patients with ischaemic stroke: prospective cohort studies. *BMJ* 2008;336(7640):376–379.
6. Saban KL, Sherwood PR, DeVon HA, Hynes DM. Measures of psychological stress and physical health in family caregivers of stroke survivors: a literature review. *J Neurosci Nurs*. 2010;42(3):128–138.
7. Weerd L de, Rutgers WA, Groenier KH, Meer K van der. Perceived wellbeing of patients one year post stroke in general practice - recommendations for quality aftercare. *BMC Neurol*. 2011;11:42.
8. Kitisomprayoonkul W, Sungkapo P, Taveemanoon S, Chaiwanichsiri D. Medical complications during inpatient stroke rehabilitation in Thailand: a prospective study. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(5):594–600.
9. Kim JS. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide. *CNS Drugs* 2014;28(9):787–797.
10. Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *Int J Stroke*. 2011;6(1):42–46.
11. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol*. 2007;6(8):725–733.
12. Lance J. Symposium synopsis. In: Feldmann RG, Young RR, Koella WP, eds. *Spasticity: disordered motor control*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1980.
13. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005;27(1-2):2–6.
14. Fleuren JFM, Snoek GJ, Voerman GE, Hermens HJ. Muscle activation patterns of knee flexors and extensors during passive and active movement of the spastic lower limb in chronic stroke patients. *J Electromyogr Kinesiol*. 2009;19(5):301–310.
15. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013;80(3):13–19.
16. Lundström E, Terént A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol*. 2008;15(6):533–539.
17. Schinwelski M, Sławek J. Prevalence of spasticity following stroke and its impact on quality of life with emphasis on disability in activities of daily living. Systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2010;44(4):404–411.
18. Teasell R, Foley N, Pereira S, Sequeira K, Miller T. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19(2):115–121.
19. Brown JA. Recovery of motor function after stroke. *Prog Brain Res*. 2006;157:223–228.
20. McIntyre A, Viana R, Janzen S, Mehta S, Pereira S, Teasell R. Systematic review and meta-analysis of constraint-induced movement therapy in the hemiparetic upper extremity more than six months post stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19(6):499–513.
21. Kaji R, Osako Y, Suyama K, et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol*. 2010;257(8):1330–1337.
22. Francisco GE. Intrathecal baclofen in the management of post-stroke hypertonia: current applications and future directions. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(1):S219–226.
23. Kocabas H, Salli A, Demir AH, Ozerbil OM. Comparison of phenol and alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle for treatment of spastic foot after stroke: a randomized controlled pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2010;46(1):5–10.
24. Vermersch P. Sativex(®) (tetrahydrocannabinol + cannabidiol), an endocannabinoid system modulator: basic features and main clinical data. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(4):15–19.
25. Kmietowicz Z. Cannabis based drug is licensed for spasticity in patients with MS. *BMJ* 2010;340:c3363.
26. Smyth MD, Peacock WJ. The surgical treatment of spasticity. *Muscle Nerve*. 2000;23(2):153–163.
27. Cambon-Binder A, Ledercq C. Anatomical study of the musculocutaneous nerve branching pattern: application for selective neurectomy in the treatment of elbow flexors spasticity. *Surg Radiol Anat*. 2015;37(4):834–834.
28. Boffeli TJ, Collier RC. Minimally invasive soft tissue release of foot and ankle contracture secondary to stroke. *J Foot Ankle Surg*. 2014;53(3):369–375.
29. Hara Y. Neurorehabilitation with new functional electrical stimulation for hemiparetic upper extremity in stroke patients. *J Nippon Med Sch*. 2008;75(1):4–14.
30. Lotze M, Beutling W, Loibl M, et al. Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(6):594–603.
31. Kinalski R. *Neurorehabilitacja oparta na dowodach naukowych*. I polskie. Wrocław, Polska: Wydawnictwo MedPharm Polska; 2010.
32. Veerbeek JM, van Wegen E, van Peppen R, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2014;9(2):e87987.
33. Mikołajewska E. Associations between results of post-stroke NDT-Bobath rehabilitation in gait parameters, ADL and hand functions. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22(5):731–738.
34. Wolny T, Saulicz E, Gnat R, Kokosz M. Butler's neuromobilizations combined with proprioceptive neuromuscular facilitation are effective in reducing of upper limb sensory in late-stage stroke subjects: a three-group randomized trial. *Clin Rehabil*. 2010;24(9):810–821.
35. Platz T, van Kaick S, Mehrholz J, Leidner O, Eickhof C, Pohl M. Best conventional therapy versus modular impairment-oriented training for arm paresis after stroke: a single-blind, multicenter randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23(7):706–716.
36. Higgins J, Salbach NM, Wood-Dauphinee S, Richards CL, Côté R, Mayo NE. The effect of a task-oriented intervention on arm function in people with stroke: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2006;20(4):296–310.
37. Masiero S, Armani M, Rosati G. Upper-limb robot-assisted therapy in rehabilitation of acute stroke patients: focused review and results of new randomized controlled trial. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(3):355–366.
38. Tankisheva E, Bogaerts A, Boonen S, Feys H, Verschueren S. Effects of intensive whole-body vibration training on muscle strength and balance in adults with chronic stroke: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(3):439–446.
39. Deconinck FJA, Smorenburg ARP, Benham A, Ledebt A, Feltham MG, Savelsbergh GJP. Reflections on mirror therapy: a systematic review of the effect of mirror visual feedback on the brain. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;29(4):349–361.
40. Rayegani SM, Raeissadat SA, Sedighpour L, et al. Effect of neurofeedback and electromyographic-biofeedback therapy on improving hand function in stroke patients. *Top Stroke Rehabil*. 2014;21(2):137–151.
41. Yin CW, Sien NY, Ying LA, Chung SF-CM, Tan May Leng D. Virtual reality for upper extremity rehabilitation in early stroke: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2014;28(11):1107–1114.

42. Rong W, Tong KY, Hu XL, Ho SK. Effects of electromyography-driven robot-aided hand training with neuromuscular electrical stimulation on hand control performance after chronic stroke. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2015;10(2):149–159.
43. Quandt F, Hummel FC. The influence of functional electrical stimulation on hand motor recovery in stroke patients: a review. *Exp Transl Stroke Med*. 2014;6:9.
44. Park J, Seo D, Choi W, Lee S. The effects of exercise with TENS on spasticity, balance, and gait in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*. 2014;20:1890–1896.
45. Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Rothhardt S, Verheyden G, Nowak DA. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:245–259.
46. Kondo T, Kakuda W, Yamada N, Shimizu M, Abo M. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy on motor neuron excitability in poststroke hemiparetic patients: a neurophysiological investigation using F-wave parameters. *Int J Neurosci*. 2015;125(1):25–31.
47. Schambra HM, Sawaki L, Cohen LG. Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2003;114(1):130–133.
48. Erel S, Uygur F, Engin Simsek I, Yakut Y. The effects of dynamic ankle-foot orthoses in chronic stroke patients at three-month follow-up: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2011;25(6):515–523.
49. Andringa AS, Van de Port IGL, Meijer J-WG. Tolerance and effectiveness of a new dynamic hand-wrist orthosis in chronic stroke patients. *NeuroRehabilitation* 2013;33(2):225–231.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Robert Dymarek**

Zakład Chorób Układu Nerwowego

Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

ul. K. Bartla 5, 51-618 Wrocław

tel.: +48 723 895 770,

e-mail: r.dymarek@gmail.com

**Nadesłano:** 18.12.2015**Zaakceptowano:** 10.02.2017

## LEGAL RESTRAINTS OF PESTICIDE EFFECT ON HUMAN ORGANISM AND ENVIRONMENT UNDER INTERNATIONAL LEGISLATION

### OGRANICZENIA PRAWNE DOTYCZĄCE WPŁYWU PESTYCYDÓW NA ORGANIZM CZŁOWIEKA ORAZ ŚRODOWISKO NATURALNE W KONTEKŚCIE PRAWA MIĘDZYNARODOWEGO

**Vitalii Pashkov, Olena Batyhina, Maryna Trotska**

POLTAVA LAW INSTITUTE OF YAROSLAV MUDRYI NATIONAL LAW UNIVERSITY, POLTAVA, UKRAINE

#### ABSTRACT

**Introduction:** Human health depends on many factors: a level of medicine, quality of medical preparations, state of the environment, food safety, lifestyle and others. Phytosanitary products including pesticides used by farmers to kill, control reproduction and prevent animal, microbial or plant pests in the cultivation of agricultural products, which are the basis of human food, are one of the factors that may have an unfavourable effect on human health.

**Aim:** To analyze provisions of international legislation for presence of effective means to prevent a negative pesticide effect on human health and the environment.

**Materials and methods:** International acts, data of international organizations and conclusions of scientists have been examined and used in the study. The article also summarizes information from scientific journals and monographs from a medical and legal point of view with scientific methods. As a part of a systematic approach, issues of the pesticide effect in the course of their use on human health and the environment are analyzed.

**Results:** Based on the undertaken study, it has been found that developed countries take much better care of prevention and reduction of the negative pesticide effect on human health and the environment in the course of their use than developing countries.

**Conclusions:** The pesticide effect has a dual nature. On the one hand, it is positive to ensure efficient development of agriculture, but on the other hand, it is negative that is expressed in potential possibilities of harm to humans and the environment.

**KEY WORDS:** human health, pesticides, food, agriculture, environment.

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 366-371

#### INTRODUCTION

In most cases, human health depends on an individual. The state policy in the field of public health and quality of organization of medical services activities is not less important for human health. Nutrition is one of the most important factors affecting human health. Safety and quality of food depends on the created conditions for production of high-quality and safe food. For each individual, properly organized agricultural production activities provide healthy and quality food, value of which can be depicted in the famous words of H. Heine "Man is what he eats".

Agriculture is constantly developing: a diversity of species of farm animals and plants is increasing, modern tools are appearing, selection achievements are being multiplied, new types of fertilizers and means of chemical protection from pests are appearing and being used, among which pesticides are particularly popular with farmers. Their main function is to kill, control reproduction and prevent appearance of animal, microbial or plant pests. But along with the positive

effects, pesticides have a negative devastating effect on human health and the environment. Use of pesticides leads to their getting into the atmosphere, water, soil, food contamination and causing enormous harm to human health and wildlife.

#### THE AIM

To analyze provisions of international legislation for presence of effective means to prevent a negative pesticide effect on human health and the environment.

#### MATERIALS AND METHODS

There are more than 10,000 varieties of pesticides in the world. Depending on a production purpose, there are a few groups of such preparations: insecticides (killing harmful insects), bactericides and fungicides (affecting bacterial and fungal pathogens of plants), acaricides (destroying mites), zoocides (killing rodents), nematocides (killing mollusca and slugs) and herbicides (killing weeds as well as used for pickling seeds). Pesti-



cides include substances that are different in chemical composition of their ingredients: organophosphorus compounds, organochlorine compounds, organomercuric compounds, carbamates, nitrophenol compounds, preparations containing copper, biological preparations. Pesticides belong to a group of persistent organic pollutants [1, p. 98]. In other words, classification of pesticides is quite extensive. Each of its components is remarkable for an appropriate nature of its origin, purpose of application and sphere of influence having both positive and negative character.

## RESULTS AND DISCUSSION

According to the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants of 22 May 2001 [2], a group of persistent organic pollutants include aldrin, chlordane, DDT, dieldrin, endrin, heptachlor, hexachlorobenzene, mirex, toxaphene, dicophol, endosulfan, lindane, methoxychlor, pentachlorophenol. The purpose of the above mentioned Convention is to eliminate or restrict the production and use of persistent organic pollutants which are pesticides. The substances named in the Convention are listed into three categories: use of which shall be eliminated (even if they have positive effect on destruction of objects that are not desirable for humans), use of which shall be restricted and substances that are formed and released unintentionally from anthropogenic sources.

All the pesticides are substances that are alien to the wildlife and inaccessible for metabolic dissolution, almost all of them are capable of bioaccumulation, i.e. found in living organisms in higher concentrations than in the environment. The pesticide toxicity is manifested in both carcinogenic (development of cancer) or mutagenic (changes in genetic material) effects, effects on respiratory, endocrine, immune, nervous systems. A pesticide toxicity level is determined by an extent of ease of their penetration through the skin, ability to accumulate in the body, degree and rate of neutralization and elimination from the body [3].

Pesticide poisoning of people is fairly common. But it is impossible to measure an exact amount of harm caused to human health because poisoning can be acute and chronic [4], as well as it is very difficult to trace a relationship of a cause and effect between use of pesticides and occurrence of a certain type of disease.

Usually the cause of chronic poisoning is a long-term effect of small amounts of chemicals on the human body. A multiplicity of chronic pesticide poisoning has not been confirmed by an official quantitative estimation yet. An outreach team has created a database that provides vital information about dangers of these substances. Thus, scientists created a list of diseases whose contraction is most strongly associated with pesticide effect. We mean Alzheimer's disease, dementia, cancer, birth defects, endocrine disruptions, reproductive problems, asthma, allergies, diabetes, Parkinson's disease, development disability of children, etc. [5]. As you can see, diseases, which a human could potentially be taken ill with, concern their various systems and have a very dangerous nature for both physical and psychological conditions.

The negative pesticide effect is also manifested in a large number of acute poisoning cases which cause various diseases and deaths worldwide, especially in developing countries, but their number is regularly understated in the official statistics of different countries.

Acute pesticide poisoning can take a mild, moderate or severe course. A mild course of poisoning is characterized with weakness, dizziness, tolerable headache. If a toxic material is inhaled, there is irritation of mucous membranes. Toxic material ingestion causes diarrhea, pain in a pit of the stomach, unpleasant taste in the mouth. Symptoms are heavier in case of a moderate or severe course, moreover, they include vomiting, convulsions, unconsciousness, difficulty in breathing, disturbed cardiac activity. Fever is a general symptom of acute poisoning [6].

A person can be exposed to pesticides in different circumstances, in different doses and in different times. Poisoning is experienced by humans who are both professionally related to production and use of pesticides and unrelated to it. According to assessments of the American researchers, up to 40% of people professionally related to the production and use of pesticides have symptoms of poisoning. But the group of risk also includes people living on the outskirts of places where pesticides are used, getting pesticides with food products, drinking water from wells situated not far from burials of unused and prohibited pesticides and others. [4]. Consequently, the harm for human health is caused not only when there is a direct contact with them but in case of an indirect contact as well that is expressed through improper state of the environment in which pesticides fall, thereby affecting humans.

Due to a wide range of pesticides and their toxicities, clinical presentations of poisoning can vary significantly. Additionally, it can be difficult to determine whether non-specific symptoms are actually due to the pesticide effect or other common environmental factors such as heat. A pesticide contact can occur via ingestion, inhalation, dermal absorption or ocular contact [7].

According to a survey of the European Federation of Food, Agriculture and Tourism Trade Unions (EFFAT), such effects on workers and operators as headaches, vomiting, abdominal pain, diarrhea caused by the spread during application (39% of the investigated incidents), preparation or mixing (28% of the investigated incidents), working with containers (6% of the investigated incidents) are most common [8]. According to the data of the WHO of 2004, about 3 million of pesticide poisoning cases and over 250,000 deaths per annum were recorded worldwide [9]. According to the data of the WHO of 2015, 2 million pesticide poisoning cases per annum are recorded in the world mainly in the result of work with them [10]. These positive trends in the number of people experiencing harm from pesticides have emerged due to a number of measures taken by the international community and governments of different countries separately. In general, morbidity and mortality associated with pesticide poisoning have decreased due to: amendment and improvement of policies on pesticides; implementation of permanent epidemiolog-

ical supervision and monitoring of pesticide poisoning; improving health services; training; development and implementation of various programmes to minimize risks of pesticide poisoning, etc. [9]. In other words, the thesis of the scientific community that “improvement of public health must be recognized as a main task of government policy” [11, p. 582] has finally been put into action.

One of the negative effects of pesticide use in agriculture is their effect on the environment. Pesticide use very often leads to violation of agricultural and hygiene orders, regulations, rules of pesticide use (consumption rates, frequency of processing, timing after cultivation, etc.) which leads to their accumulation in the environment. Having penetrated into ground and water, pesticides decompose very slowly, eventually migrating in the natural chain of air-soil-plant-animal-man [1, p. 100]. In other words, pollution of the environment leads to the pesticide effect on humans through consumption of food or water with pesticide residues.

Thus, humans may become a subject to indirect effects due to presence of pesticide residues in agricultural products. This effect has frequently been a subject of monitoring by the authorities of the Member States at the EU level as well as WHO (the World Health Organization) and FAO (the United Nations Organization for Food and Agriculture) resulting in development of pesticide residue standards for food [12]. Maximum residue levels have been established for many pesticide compounds. In this area, programs monitoring pesticide residues in food coordinated by nations and the Community are in force. For example, the US Department of Health and Human Services has provided an access to a monitoring result database since 1996. The provided results continue to show that a pesticide residue level in the US food supply is much below the statutory safety standards [13].

In general, pesticide residue issues are often discussed by international institutions. Thus, from 9 to 13 May 2016, in Geneva, a joint meeting of the FAO and WHO on issues of pesticide residues in food and the environment took place which resulted to a summary report of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization [14].

The risk assessment on pesticide residues in food, held by the joint meeting on pesticide residues of the FAO/WHO, sets a safe consumption level. To set the maximum permissible pesticide levels in food, governments and international organizations managing risks, such as the Codex Alimentarius Commission, use allowable daily doses. National authorities monitor compliance with the maximum permissible levels to make sure that an amount of pesticides that consumers are exposed to through food consumed throughout life does not have an injurious effect on their health [15].

Despite the fact that more than 90% of pesticides penetrate into the human body with food and a share of pesticides penetrating into the human body through water is low (about 5%), exposure to pesticides through water consumption is strictly limited by the Directive 2000/60/

EC of the European Parliament and of the Council of 23 October 2000 establishing a framework for Community action in the field of water policy, which requires constant monitoring, pollution measurement and correction [16].

The potential pesticide effect on human health through air has been researched and regulated at the level of the international community insufficiently, which necessitates more research and regulatory activities.

Pesticides can penetrate into organisms of farm animals and birds with feed and water and as a result, they can be contained in animal products (milk, meat, eggs). Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC establishes that import of animals and animal products by third countries is authorized given monitoring as well as adherence to the guarantees verified by means of checks.

Along with the positive pesticide effect in the development of agriculture, there is a significant negative effect on the environment and human health. Thus, the issue of effect in this case has a dual nature, which on the one hand, is expressed in the potential possibility of harm to humans and the environment, and on the other hand, pests that are also undesirable for humans may be effected as well and in this connection, the effect on them leads to destruction of such objects or reduction of their effect, which is positive.

A major challenge for developing countries is a large-scale penetration onto the market of more and more kinds of pesticides that are aggressive to humans and the environment, which is caused by the expansion of trade and economic relations of a nation, insufficient protected market. In the EU, there is quite a strict control over safety of plant protection products. To ensure safety for human health and the environment in the EU, certain rules for the application, handling, transportation and storage of pesticides have been set, which are binding for all land users. Among a large body of international legislation on plant protection product use, including pesticides, and limitation of their negative effect on human health and the environment, two groups of documents can be emphasized. The first group establishes general principles and limitations of interaction of plant protection products with nature and humans. The other group of international instruments has to do with direct regulation of a permissible pesticide effect on human health and the environment.

Thus, among other objectives of the Community, Article 2 of the Treaty establishing the European Economic Community of 25 March 1957 determines a high level of protection and improvement of the environment and human health. Moreover, according to Article 174, among other objectives, policy of the Community on the environment should contribute to human health.

In its turn, according to the Model Law on Environmental Protection drafted under the auspices of the Council of Europe, the concept of “the environment” includes values shaping the environment created by humans as well as

the quality of life and conditions to the extent to which they have or may have an effect on the welfare and human health along with such natural resources as air, outer space, water, soil, climate, fauna and flora in their interaction. Thus, there is an emphasis on the fact that human health and environmental safety depends on a number of factors that can have effect on it directly and indirectly. Safety may consist of the lack of negative pollutant effects or reduction of such pollution to a minimum level.

The international documents establishing common rules for protection of the environment and humans from pollutants include the Directive 2008/1/EC of the European Parliament and of the Council of 15 January 2008 concerning integrated pollution prevention and control which defines the general concept of pollution - the direct or indirect introduction, as a result of human activity, of substances, vibrations, heat or noise into the air, water or land which may be harmful to human health or the quality of the environment. Given the definition, pesticides are precisely related to pollutants under the course of which negative impact may be done primarily on the environment and human health directly or indirectly.

Among other international documents of the outlined area, we can define the following acts: the Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances; the Directive 1999/45/EC of the European Parliament and of the Council of 31 May 1999 concerning the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the classification, packaging and labelling of dangerous preparations; the Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety; the Regulation (EC) No 689/2008 of the European Parliament and of the Council of 17 June 2008 concerning the export and import of dangerous chemicals and others.

Analyzing provisions of certain regulations of the EU in detail, it can be noted that virtually all the measures concerning interaction of humans and the environment with the pollutants are aimed at highest possible protection of human life and health from exposure to these substances and to minimize such an effect on the environment. Thus, one of the objectives set in Article 1 of the Regulation (EC) No 689/2008 of the European Parliament and of the Council of 17 June 2008 concerning the export and import of dangerous chemicals is to promote shared responsibility and cooperative efforts in the international movement of hazardous chemicals in order to protect human health and the environment from potential harm. Article 10 provides that the Commission shall evaluate, in close cooperation with the Member States, the need to propose measures at the Community level in order to prevent any unacceptable risks to human health or the environment within the Community. Article 12 provides that the Commission shall

evaluate the need to propose measures at Community level in order to prevent any unacceptable risks to human health or the environment within the Community, taking into account the information given in the decision guidance document. In addition, Article 14 provides that chemicals and articles the use of which is prohibited in the Community for the protection of human health or the environment, as listed in Annex V, shall not be exported.

Thus, considering the above mentioned provisions, we can note that there are regulations prescribed internationally providing to settle differences on interacting of respective substances with both humans and the environment in general. For the purposes of such settlement, there is preponderance of safety of human life and health and the environment, achievement of the maximum result while using these substances rationally with a minimal harm.

Among the international agreements directly related to the regulation of a pesticide turnover, the Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade should be noted. The Convention defines a list of chemicals that have been banned or a turnover of which has been severely restricted because of their negative impact on human health. According to the Convention, where a chemical that is banned or severely restricted from the Convention list can be exported from its territory to a third country, that Party shall provide an export notification to the importing Party and seek for a consent to the import through a designated national authority of the importing Party which can then refuse to import the chemical [17].

For a long time, the procedure for conducting authorized testing, registration and re-registration, publishing lists of pesticides permitted for use, hazard assessment and labelling of pesticides was carried out in the European Union according to the requirements of the Council Directives 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the placing of plant protection products on the market and 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances as amended taking account of changes up to 1/08/2008. However, initially, the Council Directive 91/414/EEC of 15 July 1991 concerning the authorization, placing on the market, use and control within the Community of plant protection products in commercial form and the placing on the market and control within the Community of active substances intended for a use by wholesale traders, retailers and farmers in a coordinated way underwent numerous amendments and was subsequently repealed after enactment of the Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC.

Paragraph 8 of the above mentioned Regulation defines its purpose - to ensure a high level of protection of both human and animal health and the environment and at the same time to safeguard the competitiveness of Com-



munity agriculture. It provides to apply the precautionary principle to ensure that industry demonstrates that substances or products produced or placed on the market do not have any harmful effect on human or animal health or any unacceptable effects on the environment. Paragraph 10 of the Regulations provides that substances should only be included in plant protection products where it has been demonstrated that they present a clear benefit for plant production and they are not expected to have any harmful effect on human or animal health or any unacceptable effects on the environment. In order to achieve the same level of protection in all Member States, the decision on acceptability or non-acceptability of such substances should be taken at Community level on the basis of harmonized criteria. These criteria should be applied for the first approval of an active substance under this Regulation. For active substances already approved, the criteria should be applied at the time of renewal or review of their approval.

On 1 July 2002, in addition to the Regulation (EC) No 1107/2009 and the Directive 2009/128/EC, the document "Towards a Thematic Strategy on the Sustainable Use of Pesticides" was adopted. Its main aim is minimizing the hazards and risks to health and environment from the use of pesticides through establishment of national plans to reduce hazards, risks and dependence on chemical control [12]. The above mentioned international legal framework, in particular, the Directives and Regulations, is mainly concerned with the initial and final stages of the period of pesticide validity, e.i. authorizing use of the substances in plant protection products before placing them on the market (prevention at the beginning) and maximum residue levels in food and feed. The Directives are being reviewed at the moment. The Thematic Strategy has complemented the legislative framework in force regulating stages of use of the plant protection products.

The main purposes of the Thematic Strategy are: minimizing the hazards and risks to health and environment from the use of pesticides; improved controls on the use and distribution of pesticides; reducing the levels of harmful active substances by replacing the most dangerous with safer alternatives; encouragement of the use of low input or pesticide-free crop farming [12].

The United Nations Organization for Food and Agriculture (FAO) has enacted the International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides which deals with guidelines for pesticide advertising according to which inaccurate and unsubstantiated advertising of these substances is prohibited. But a selective research of pesticide advertising conducted by the American non-governmental organizations has revealed many significant violations of the Code straight away [18].

## CONCLUSION

Thus, given the above-mentioned provisions, we can conclude that: first, human health is an important value which they acquire at birth and try to keep up for the rest of their

life. Pesticides act as substances having a negative effect on human health in any case, but events of such effects can have different origins. On the one hand, there is a direct use of pesticides and understanding the existence of a hazard, and on the other hand, there can an indirect negative effect of such harmful substances through the environment. Secondly, the international legal framework has a fairly extensive character of settlement of the outlined set of problems. Its provisions have a general nature concerning the well-being of humans and safety of the environment in general as well as specification of the activities related to the production, use, disposal, destruction, advertising, labelling, supply of pesticides. Thirdly, the provisions relating to pesticides are aimed, on the one hand, at settling differences concerning the maximum benefit from their use and, on the other hand, the minimum harm to human health and life and the environment in general. Fourth, it is necessary to take into account the dual nature of pesticides, which is, on the one hand, the possibility of potential harm to humans and the environment and, on the other hand, the possibility of effecting harmful organisms which are not desirable for humans. Fifth, on the basis of the study, it has been found that in the course of pesticide use, developed countries take much better care of the prevention and reduction of their negative effect on human health and the environment than developing countries.

## REFERENCES

1. Vasiliev V.P., Kavetsky V.N., Bublik L.I. Integralnaya klassifikatsiya pestitsidov po stepeni opasnosti i otsenka potentsialnogo zagryazneniya okruzhaushchey sredy [Integral Classification of Pesticides by Hazard and Assessment of Potential Environmental Pollution]. *Agrochemistry*. 1989, 6, 97-102.
2. Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants of 22.05.2001, available at: [http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/convention\\_text/UNEP-POPS-COP-CONVTEXT-FULL.English.PDF](http://chm.pops.int/Portals/0/Repository/convention_text/UNEP-POPS-COP-CONVTEXT-FULL.English.PDF).
3. Novozhilova Ye.V., Bilous A.A. Porisnialnyi analiz pereliku pestytsidiv, dozvolenyh do vylorystannia na zernovyh, v ukraiinskii i mizhnarodnii praktutsi [Comparative Analysis of Pesticide List Approved for Use on Cereals in Ukrainian and International Practice], available at: [http://www.apk-inform.com/ru/planting/85790#.V\\_CmtoolnIW](http://www.apk-inform.com/ru/planting/85790#.V_CmtoolnIW).
4. Pesticides Submitted by EPSI on Mon, 24/11/2008. Project "Utilization of Illegal Pesticides", available at: <http://epsi.org.ua/en/node/108>.
5. Isabelle Z. Nine Chronic Diseases Caused by Pesticides. *Natural News*. June 24, 2016, available at: [http://www.naturalnews.com/054463\\_pesticides\\_diseases\\_infertility.html#ixzz4LxfDe4M](http://www.naturalnews.com/054463_pesticides_diseases_infertility.html#ixzz4LxfDe4M).
6. Pesticide Safety Educational Program (PSEP) Part of the Pesticide Management Education Program Cornell University, available at: <http://psep.cce.cornell.edu/Tutorials/core-tutorial/module09/index.aspx>.
7. Josef G. Thundiyil, Judy Stober, Nida Besbelli, Jenny Pronczuk. Acute Pesticide Poisoning: a Proposed Classification Tool. *Bulletin of the World Health Organization*, available at: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041814/en/>.
8. European Federation of Food, Agriculture and Tourism Trade Unions, available at: <http://www.effat.org/en>.
9. World Health Organization. Pesticides and Health, available at: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/en/PesticidesHealth2.pdf](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/en/PesticidesHealth2.pdf).



10. 3 hrudnia – Mizhnarodnyi den borotby z pestytsydamy [3 December - International Day of Pesticide Control]. The News of Kyiv, 02.12.2015, available at: <http://topnews.kiev.ua/society/2015/12/02/47768.html>.
11. Vitaliy M. Pashkov, Iryna A. Golovanova, Andrii A. Olefir. The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. *Wiad Lek.* 2016, 69, 3 (cz. II), 582-586.
12. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament and the Economic and Social Committee - Towards a Thematic Strategy on the Sustainable Use of Pesticides, available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52002DC0349>.
13. Pesticide Program Residue Monitoring U.S. Department of Health and Human Services, available at: <http://www.fda.gov/food/foodborneillnesscontaminants/pesticides/ucm2006797.htm>.
14. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. Geneva, 9–13 May 2016. Summary Report, available at: <http://www.who.int/foodsafety/jmprsummary2016.pdf>.
15. Pesticide Residues in Food? World Health Organization, Reviewed on May 2016, available at: <http://www.who.int/features/qa/87/en/>.
16. EU Water Framework Directive 2000/60/EC. Definitions of Main Terms, available at: <http://dbuwr.com.ua/docs/Waterdirect.pdf>.
17. Rotterdam Convention on the Prior Informed Consent Procedure for Certain Hazardous Chemicals and Pesticides in Hazardous Chemicals and Pesticides in International Trade, available at: [http://www.unido.org/fileadmin/user\\_media/Services/Environmental\\_Management/GUDDIS/Legal\\_Frameworks/rotterdam\\_convention.pdf](http://www.unido.org/fileadmin/user_media/Services/Environmental_Management/GUDDIS/Legal_Frameworks/rotterdam_convention.pdf).
18. International Code of Conduct on the Distribution and Use of Pesticides Guidelines on Pesticide Advertising. March, 2010. World Health Organization, available at: [http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests\\_Pesticides/Code/Advertisingfinal10.pdf](http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Code/Advertisingfinal10.pdf).

---

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

**Olena M. Batyhina**

tel.: +380509089321

e-mail: [elena0481@rambler.ru](mailto:elena0481@rambler.ru)

**Nadesłano:** 28.11.2016

**Zaakceptowano:** 24.03.2017

# ZAPARCIA – NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA Z UWZGLĘDNIENIEM POSTĘPOWANIA FIZJOTERAPEUTYCZNEGO

## CONSTIPATION – NATURAL METHODS OF THE TREATMENT WITH REGARD TO PHYSIOTHERAPEUTIC PROCEDURES

Jarosław Pasek<sup>1,2</sup>, Wojciech Latos<sup>2</sup>, Grzegorz Cieślar<sup>2</sup>, Leszek Jagodziński<sup>2</sup>, Aleksander Sieroń<sup>2</sup>

<sup>1</sup> INSTYTUT WYCHOWANIA FIZYCZNEGO, TURYSTYKI I FIZJOTERAPII, AKADEMIA IM. JANA DŁUGOSZA, CZĘSTOCHOWA, POLSKA

<sup>2</sup> ŚLĄSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY W KATOWICACH, WYDZIAŁ LEKARSKI Z ODDZIAŁEM LEKARSKO-DENTYSTYCZNYM W ZABRZU KATEDRA I ODDZIAŁ KLINICZNY CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, ANGIOLOGII I MEDYCYNY FIZYKALNEJ, BYTOM, POLSKA

### STRESZCZENIE

Zaparcia należą do najczęstszych dolegliwości dyspeptycznych w populacji krajów uprzemysłowionych. Przewód pokarmowy odpowiada za prawidłowe przyjęcie i strawienie pokarmów, ich wchłanianie oraz wydalanie. W przypadku zaburzeń dotyczących wydalania zwanych zbiorczo zaparciami dyskomfort w życiu codziennym zmusza chorych do modyfikacji stylu życia i odżywiania oraz częstego kontaktu z lekarzem podstawowej bądź specjalistycznej opieki lekarskiej. Etiologia zaparcí stolca jest wieloczynnikowa, co wymaga wielokierunkowego postępowania terapeutycznego. Mianem zaparcia określa się zbyt rzadkie wydalanie stolca (rzadziej niż co 3 dni) lub niezwykle utrudniony akt defekacji związany z obecnością zbyt twardego i zbitego stolca. Nierzadko dysfunkcja wydalania jest związana przez chorych z poczuciem niepełnego wypróżnienia. Zaparcia najczęściej występują w związku z nadmierną kurczliwością jelita – zaparcia spastyczne bądź z powodu nadmiernej atonii jelita – zaparcia atoniczne, gdzie istotą zaparcí jest zbyt słaba perystaltyka. W pracy przedstawiono wybrane niefarmakologiczne metody leczenia stosowane w przypadku zaparcí, z uwzględnieniem postępowania fizjoterapeutycznego.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zaparcia, leczenie dietetyczne, aktywność fizyczna, fizykoterapia, masaż, leczenie sanatoryjne

### ABSTRACT

The constipations belong to the most frequent intestinal dyspepsia ailments in the industrialized populations. Alimentary canal answers for the correct admission and digesting foods, their absorption and dismissing. In case of disorders relating dismissing the names a constipation, discomfort in everyday life constrain ill's to modification style of life and nourishing, as well as the frequent contact with a doctor or the specialist medical care. The etiology of constipations stool is multifactorial, what requires multidirectional therapeutic conduction. The name of constipation is dismissing of stool defines (seldom than 3 days), be unusually the made difficult of act defecation connected with the presence sale hard and compact stool. Not infrequently the dismissing of incomplete evacuation lace-up by ill with feeling of dysfunction. The constipations most often step out in relationship with excessive contractibility of intestine – spastic constipations, be with reason of excessive atony of intestine – atonic constipations where sale weak peristalsis is the creature of constipations. In this work was the selected non - pharmacological methods in the treatment of constipation with regard a physiotherapeutic conduct introduced.

**KEY WORDS:** constipation, dietetic treatment, physical activity, physical therapy, massage, health resort treatment

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 372-375

### WSTĘP

Zaparcie definiowane jest jako utrudnione oddawanie stolca (nie częściej niż trzy razy w tygodniu) z towarzyszącym uczuciem utrudnionego aktu defekacji. Jest to objaw nieprawidłowego funkcjonowania końcowego odcinka przewodu pokarmowego. Zaparcia występują u około 20% populacji w każdym wieku, dotyczą zarówno dzieci, jak i osób dorosłych, choć częstość ich występowania narasta wraz z wiekiem chorych [1, 2].

O randze społecznej problemu zaparcí i ogólnolekarskim znaczeniu tej patologii decyduje znaczna częstość występowania tej dolegliwości oraz przywiązywanie wśród ogółu społeczeństwa dużej wagi do prawidłowego rytmu wypróżnień.

Oczywiste jest, że szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których stwierdza się objawy alarmujące towarzyszące zaparciom, takie jak: domieszka krwi w kale, niedokrwistość czy zmniejszenie masy ciała. W tych przypadkach wymagane jest przeprowadzenie odpowiedniej diagnostyki, a w ostateczności wykonanie zabiegu operacyjnego.

Zabiegi operacyjne w przypadku zaparcí wykonuje się bardzo rzadko, głównie u chorych z monstualnym zaparciem i zwolnionym pasażem okolicy okrężnicy [3]. U chorych z zaburzeniami defekacji uwarunkowanymi dyssynergią dna miednicy mniejszej zaleca się leczenie psychologiczne. Sprawdzonej metodą leczenia w tej grupie pacjentów jest również trening mięśni dna miednicy, wykorzystujący metodę *biofeedback* [4].

## PRZYCZYNY WYSTĘPOWANIA ZAPARĆ

Podstawowe znaczenie w diagnostyce zaparć, jak w każdym badaniu lekarskim, odgrywa prawidłowo zebrany wywiad. Po pierwsze należy bezwzględnie ustalić, jakie objawy pacjent uznaje za najbardziej dokuczliwe. Następnie należy wykluczyć organiczne przyczyny zaparć, które muszą być leczone zgodnie z rozpoznaniem choroby podstawowej doprowadzającej do ich wystąpienia.

Po ustaleniu, że zaparcia nie są spowodowane chorobą organiczną (co jest najważniejsze w diagnostyce), nie należy lekceważyć tych dolegliwości, gdyż są one dokuczliwe dla chorych, a to wpływa na obniżenie jakości ich życia [1,5].

Zaparcia powstają najczęściej na skutek złych nawyków żywieniowych oraz prowadzenia niewłaściwego trybu życia. Czynniki predestynujące do występowania zaparć to m.in.: długie zaleganie resztek pokarmowych w jelitach, zbyt mała ilość błonnika w diecie, brak ruchu, przyjmowanie niektórych leków (np. leki przeciwbólowe, leki zobojętniające kwasy żołądkowe, leki przeciwskurczowe, antydepresanty, preparaty żelaza oraz leki moczopędne), zmiany trybu życia wynikające z ciąży, starzenie się, częste podróże, częste powstrzymywanie oddawania stolca, odwodnienie organizmu [6].

Obecnie wyróżnia się następujące postaci zaparć:

- zaparcia nawykowe,
- zaparcia spowodowane chorobami organicznymi jelit,
- zaparcia w przebiegu chorób innych narządów przewodu pokarmowego i miednicy małej,
- zaparcia odruchowe,
- zaparcia na tle chorób ogólnoustrojowych.

Wśród przyczyn występowania zaparć wymienia się także czynniki behawioralne, takie jak: zmniejszona aktywność fizyczna, niedostateczne przyjmowanie pokarmów i płynów, niemożność zapewnienia dostatecznej intymności podczas defekacji oraz uzależnienie od opiekunów. U mniejszych dzieci czynnikiem powodującym zatrzymywanie bądź brak oddawania stolca są sytuacje związane z nieznaną otoczenia (np. opieka obcej osoby) oraz skrzepowanie dziecka znajdującego się w obcym otoczeniu lub nowej sytuacji [2, 7].

**Długotrwałe zaparcia** są przyczyną nie tylko złego samopoczucia (ból jamy brzusznej), ale też mogą prowadzić do poważnych schorzeń odbyticy i odbytu (np. żylaków, szczeliny odbytu, wypadania hemoroidów).

Zaleganie resztek pokarmowych w jelitach sprzyja także stanom zapalnym jelita grubego oraz tworzeniu się kamieni kałowych, które mogą powodować odleżyny i owrzodzenia jelita, a nawet jego niedrożność [5, 8].

## WYBRANE NIEFARMAKOLOGICZNE METODY LECZENIA STOSOWANE W PRZYPADKU PRZEWLEKŁYCH ZAPARĆ

### LECZENIE DIETETYCZNE

Pierwszym krokiem postępowania dietetycznego jest wdrożenie diety bogatoresztkowej i unikanie błędów żywieniowych, które mogą być jedną z przyczyn powstawania zaparć. Odpowiednia dieta w przypadku przewlekłych zaparć

zwykle jest skuteczna, jednak wymaga od pacjenta wprowadzenia kilka istotnych zmian w jego sposobie odżywiania.

Należy ograniczyć spożycie wysoko przetworzonych produktów spożywczych, a także spożywanie nadmiernej ilości słodczy, w tym zwłaszcza czekolady oraz tłustych mięs i białego pieczywa. Dodatkowo powinno się ograniczyć spożywanie warzyw powodujących wzdęcia (groch, fasola, kapusta, brukselka, brokuły i kalafior).

Do diety trzeba wprowadzić owoce, odpowiednio nawadniać organizm – do 3 litrów płynów na dobę. Sucha treść pokarmowa nie jest wydajnie przesuwana w jelitach, dlatego warto jest jak najczęściej pić wodę mineralną lub inne napoje (herbata owocowa lub ziołowa oraz soki owocowe lub warzywne). Dostarczanie organizmowi odpowiedniej ilości płynów sprawia, że stolec jest bardziej uwodniony, miękki i łatwiej można go wydalić. Zaleca się także uwzględnienie w diecie produktów bogatych w błonnik (otręby, płatki owsiane, pieczywo razowe oraz ryby) w celu poprawy efektywności perystaltyki. Jednocześnie należy pamiętać, że stosowanie postępowania pobudzającego skurcze jelit nasila rzadszą postać zaparć, jaką jest postać skurczowa, w której istotą zaparć stanowi nadmierna kurczliwość jelita. W większości przypadków stosowanie błonnika rozluźnia masy kałowe, a to ułatwia ich wydalanie. Na zaparcia poleca się również siemię lniane (zmielone ziarna), które chłoną wodę i tworzą luźną masę kałową. W ciągu dnia można także spożywać suszone śliwki, figi, rodzynki czy morele zawierające duże ilości witamin i minerałów. Z nabiału zaleca się jogurty naturalne zawierające żywe kultury bakterii, których aktywność w jelitach nasila ich perystaltykę [6, 8].

### AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

W przypadku przewlekłych zaparć, celem pobudzenia aktywności układu trawienno, konieczna jest zmiana stylu życia oraz zwiększenie codziennej aktywności fizycznej (spacer – do 30 minut dziennie bądź basen – 2 razy w tygodniu). Nawet wykonanie umiarkowanej (15-minutowej) gimnastyki składającej się z prostych ćwiczeń pomaga zmniejszyć wzmożone napięcie mięśniowe w okolicy miednicy mniejszej. Intensywność ćwiczeń należy dostosować do wieku, płci i masy ciała oraz ewentualnie do występujących u pacjenta chorób współistniejących. W dostępnym piśmiennictwie odnotowuje się dodatnią korelację pomiędzy częstością wypróżnień, a stopniem sprawności ruchowej pacjenta. Dotyczy to szczególnie pacjentów leżących bądź unieruchomionych [3]. Należy starać się ograniczać czas trwania okresów leżącego i siedzącego trybu życia. Bardzo ważnym elementem aktywności ruchowej u pacjentów cierpiących z powodu przewlekłych zaparć jest wczesna pionizacja. U chorych długotrwałe unieruchomionych może dojść do powstania zaburzeń równowagi mięśniowo-powięziowej w obrębie jamy brzusznej, które niejednokrotnie są one źródłem dodatkowego dyskomfortu chorego. W ramach leczenia tych zaburzeń można wykorzystywać techniki mięśniowo-powięziowego rozluźniania (MFR – *myofascial release*) czy kinesiotaping (aplikacje na jelito cienkie i grube lub aplikacje mięśniowe na powłoki brzuszne) [9, 10].

Ćwiczenia w przypadku przewlekłych zaparć powinny polegać przede wszystkim na wzmocnieniu mięśni wchodzących w skład tłoczni brzusznej, które należy przeplatać ćwiczeniami oddechowymi. W tym celu można wykorzystywać zarówno ćwiczenia czynne, jak i bierne, gdyż powodują one poprawę szybkości pasażu jelitowego. Ważne jest również utrzymanie właściwej pracy przepony, która bierze udział nie tylko w oddychaniu, ale również w akcie defekacji. W czasie wdechu wytwarza się ujemne ciśnienie w klatce piersiowej. Następuje skurcz przepony, która zwiększa ciśnienie w jamie brzusznej, jednocześnie rozluźniając mięśnie brzucha. Sprawność tych mięśni wpływa korzystnie na perystaltykę jelit i zarazem zapobiega zaparciom. Z chwilą upośledzenia jej sprawności mogą powstać zaburzenia w oddawaniu stolca [7, 8].

## FIZYKOTERAPIA

Z zabiegów fizykoterapeutycznych w przypadku przewlekłych zaparć można zastosować hydroterapię jelita grubego. Zabieg ten polega na płukaniu (oczyszczaniu) jelita grubego przy pomocy odpowiedniego sprzętu (irygatora), co pozwala na łatwiejsze usunięcie nagromadzonych kamieni kałowych. W stanach spastycznych można posłużyć się zabiegami rozgrzewającymi o działaniu przeciwskurczowym, natomiast w postaciach atonicznych można zastosować elektrostymulację. W przypadku znacznej atonii jelita grubego korzystnym zabiegiem może być diatermia krótkofalowa, której celem jest pobudzenie tonusu mięśniowego. Podczas tego zabiegu aplikatory kondensatorowe umieszczane są po stronie brzusznej i grzbietowej brzucha [7, 8].

Inną formą zabiegów termicznych stosowanych w przypadku zaparć są ciepłe okłady parafinowe oraz zwykłe poduszki elektryczne lub termofor. Ciepło powoduje ustąpienie stanu wzmożonego napięcia mięśni i umożliwia przeprowadzenie kinezyterapii. Dobre efekty lecznicze można osiągnąć także po zastosowaniu ogólnych kąpeli ciepłych [7].

Kolejną metodą terapii fizykalnej zaparć są zabiegi z użyciem zmiennych pól magnetycznych niskiej częstotliwości (magnetoterapia bądź magnetostymulacja). Korzystny wpływ tych zabiegów w przypadku przewlekłych zaparć przejawia się przede wszystkim działaniem zmniejszającym napięcie mięśniowe (działanie antyspatyczne) i rozluźniającym mięśniówkę gładką naczyń [11–13].

Z zabiegów elektrolecniczych stosowanych w przypadku przewlekłych zaparć można zalecić prądy zmienne niskiej częstotliwości – prądy Trauberta o prostokątnym kształcie impulsów. Efektem działania tych prądów jest wywoływanie drżenia mięśni, czyli masaż prądem bodźcowym. Zabieg powinien być wykonywany z lędźwiowo-krzyżowym ułożeniem elektrod. Inną formą zabiegów elektrolecniczych są prądy interferencyjne sinusoidalnie zmiennie o średniej częstotliwości, zwane prądami Nemeca. Podczas tego zabiegu elektrody umieszczane są na powierzchni powłok brzusznych w taki sposób, aby linie łączące pary elektrod w obu obwodach krzyżowały się w miejscu odczuwanych przez pacjenta dolegliwości [10].

## MASAŻ

W przypadku przewlekłych zaparć jednym z najczęściej wykonywanych zabiegów fizjoterapeutycznych jest masaż powłok brzusznych z wykorzystaniem technik głaskania, rozcierania i ugniatania. Zastosowanie tej formy terapii wymaga wykluczenia przeciwwskazań, do których należą: niedrożność przewodu pokarmowego, procesy zapalne w obrębie jamy brzusznej, stan po radioterapii (do 6 tygodni od naświetlania w obrębie jamy brzusznej) oraz dolegliwości bólowe jamy brzusznej o nieznanej etiologii. Masaż klasyczny wykonany w obrębie powłok brzusznych zwiększa częstość oddawania stolca, skraca czas tranzytu jelitowego, stymuluje ruchy perystaltyczne jelit, powoduje złagodzenie odczuwania bólu i napinania podczas defekacji oraz zmniejsza nasilenie uczucie pełnego brzucha i wzdęcia [13, 15].

## LECZENIE UZDROWISKOWE

Efektywną formą leczenia uzupełniającego w przypadku przewlekłych zaparć jest leczenie uzdrowiskowe, prowadzone w uzdrowiskach o profilu leczniczym obejmującym leczenie chorób przewodu pokarmowego. Do zalecanych w tych przypadkach miejscowości uzdrowiskowych należą m.in. Muszyna, Krynica, Konstancin, Polanica Zdrój, Duszniki Zdrój oraz Wysowa. Bardzo często w ramach leczenia uzdrowiskowego przewlekłych zaparć zaleca się kuracje pitne z wykorzystaniem leczniczych wód mineralnych siarczanowych, szczaw zawierających dwutlenek węgla oraz wód słonych zawierające chlorek sodu. Wody siarczanowe dzięki swoim właściwościom fizykochemicznym powodują zmiany czynnościowe ścian przewodu pokarmowego, a także zmiany intensywności wchłaniania składników pożywienia, w wyniku czego pobudzają perystaltykę jelit, prowadząc do łatwiejszego wypróżniania. Wody kwasowęglowe na skutek uwalniania dwutlenku węgla powodują zwiększenie objętości światła przewodu pokarmowego, co stymuluje czynność wydzielniczą żołądka oraz proces defekacji. Natomiast wody słone powodują pobudzenie czynności wydzielniczej żołądka i pośrednio, poprzez poprawę skuteczności trawienia, sprzyjają normalizacji ruchów perystaltycznych. Nie bez znaczenia jest również wpływ wód mineralnych na pobudzanie ruchów robaczkowych i ruchów kosmków jelitowych w jelicie cienkim [6, 8].

## PODSUMOWANIE

Zaburzenia oddawania stolca pod postacią zaparć przyczyniają się do znacznego pogorszenia samopoczucia, obniżenia sprawności fizycznej i psychicznej oraz znacznego obniżenia jakości życia chorych. Leczenie tych zaburzeń jest procesem długotrwałym i wymaga konsekwencji oraz systematyczności, z uwzględnieniem wielokierunkowych działań terapeutycznych, uwzględniających także postępowanie dietetyczne i fizjoterapeutyczne.



## PIŚMIENNICTWO

1. Bharucha AE. Constipation. Best Practice & Research. Clin Gastroenterol. 2007;21(4):709-731.
2. Chitkara DK, Talley NJ, Locke R et al. Medical presentation of constipation from childhood to early adulthood. A population-based cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1059-1064.
3. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Wpływ czynników ryzyka na występowanie zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. Med Paliat. 2010;4:209-213.
4. Ahadi T, Madjlesi F, Mahjoubi B et al. The effect of biofeedback therapy on dyssynergic constipation in patients with or without Irritable Bowel Syndrome. J Res Med Science. 2014;19(10):950-955.
5. Cook IJ. Chronic constipation: overview and challenges. Neurogastroenterol Motil. 2009;21(2):1-8.
6. Emly M, Rochester P. A new look at constipation management in the community. Br J Community Nurs. 2006;11(8):328-332.
7. Harrington KL, Haskvitz EM. Managing a patients constipation with physical therapy. Phys Ther. 2006;86(11):1511-1519.
8. Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A et al. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. Gastroenterol. 2013;144(1):211-217.
9. Gürsen C, Günel KM, Kaya S et al. Effect of connective tissue manipulation on symptoms and quality of life in patients with chronic constipation: a randomized controlled trial. J Manip Physiol Ther. 2015;19:161-168.
10. Pyszora A, Wójcik A. Fizjoterapia w opiece paliatywnej. Med Paliat Prakt. 2010;4(4):1-7.
11. Sieroń A, Pasek J, Mucha R. Magnetoterapia. Rehabil Prakt. 2006;3:29-32.
12. Pasek J, Mucha R, Sieroń A. Magnetostymulacja – nowoczesna forma terapii w medycynie i rehabilitacji. Fizjoterapia 2006;14(4):3-8.
13. Bókkon I, Erdőfi-Szabó A, Till A. EMOST: elimination of chronic constipation and diarrhea by low-frequency and intensity electromagnetic fields. Electromagn Biol Med. 2014;33(1):68-74.
14. Wilk I, Brzozowski M, Kassolik K, Andrzejewski W. Możliwości zastosowania masażu w zaparciach. Rehabil Prakt. 2011;5:50-54.
15. Kassolik K, Andrzejewski W, Wilk I et al. The effectiveness of massage based on the tensegrity principle compared with classical abdominal massage performed on patients with constipation. Arch Gerontol Geriat. 2015;61(2):202-211.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Jarosław Pasek**

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Angiologii i Medycyny Fizykalnej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
 ul. Stefana Batorego 15, 41-902 Bytom  
 tel. (032) 786-16-30  
 e-mail: jarus\_tomus@o2.pl

**Nadesłano:** 04.01.2016**Zaakceptowano:** 26.01.2017

## DYSHORMONOZA TARCZYCOWA Z EUTYREOZĄ: WAŻNY PROBLEM KLINICZNY

### EUTHYROID SICK SYNDROME: AN IMPORTANT CLINICAL PROBLEM

Robert Krysiak, Agnieszka Kędzia, Karolina Kowalcze, Bogusław Okopień

KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH I FARMAKOLOGII KLINICZNEJ KATEDRY FARMAKOLOGII ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH, POLSKA

#### STRESZCZENIE

Osoby ze schorzeniami innych narządów, pomimo nieobecności choroby tarczycy, często charakteryzują się obecnością nieprawidłowego stężenia w surowicy hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej. Do najczęściej obserwowanych wówczas zaburzeń należą: niskie stężenie trijodotyroniny, wysokie stężenie rewers trijodotyroniny oraz najczęściej prawidłowe lub nieprawidłowo niskie stężenia TSH i tyroksyny. Stopień zaburzeń funkcji tarczycy koreluje z ciężkością choroby wyjściowej, zaś niskie stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza tyroksyny, są uważane za niekorzystny czynnik prognostyczny. Istotne kontrowersje dotyczą kwestii, czy spadek stężenia hormonów tarczycy w surowicy ma charakter adaptacyjny, stanowiąc mechanizm konserwacji źródeł energii, czy też jest wykładnikiem zaburzonej adaptacji i dlatego wymaga leczenia. Interpretacja wyników testów oceniających funkcję tarczycy u pacjentów w stanie ciężkim może być trudna, zaś diagnostyka różnicowa dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą stanowi wyzwanie diagnostyczne, zwłaszcza u pacjentów, którzy nie dysponują oznaczeniami hormonów tarczycy sprzed początku choroby wyjściowej. W ostatnich latach niektóre zagadnienia związane z obecnością dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą zostały lepiej poznane. Celem pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat patogenety, diagnostyki i konsekwencji klinicznych dyshormonozy tarczycowej z eutyreozą oraz przedstawienie argumentów za stosowaniem leczenia w tym stanie i przeciw niemu.

**SŁOWA KLUCZOWE:** oś podwzgórze-przysadka-tarczyca, stany zagrożenia życia, dysfunkcja tarczycy, patogeneta, diagnostyka różnicowa, leczenie

#### ABSTRACT

Despite absence of thyroid disease, patients with non-thyroidal illness frequently have changes in serum thyroid hormone measurements that may suggest thyroid dysfunction. These abnormalities include low serum triiodothyronine, high reverse triiodothyronine and usually normal or inappropriately low thyrotropin and thyroxine levels. The degree of thyroid function impairment correlates with disease severity and low levels of thyroid hormones, particularly thyroxine, predict a poor prognosis. Considerable controversy exists on whether the fall in thyroid hormone levels is adaptive and simply a normal, physiologic response to conserve energy, or whether it is maladaptive and requires treatment. Interpretation of thyroid function tests in the critically ill patient can be difficult and differential diagnosis of euthyroid sick syndrome is challenging, particularly in patients in whom no test results from before the onset of a critical illness are available. In recent years, some questions associated with euthyroid sick syndrome have been better understood. The purpose of this article is to review the present state of knowledge on the pathogenesis, diagnosis and clinical consequences of euthyroid sick syndrome to discuss pros and cons of its treatment.

**KEY WORDS:** hypothalamic-pituitary-thyroid axis, critical illness, thyroid dysfunction, pathogenesis, differential diagnosis, treatment

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 376-385

#### WSTĘP

Pacjenci ze schorzeniami innych narządów, pomimo nieobecności choroby tarczycy, wykazują często zmiany w stężeniu hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej, których obecność sugerować może dysfunkcję tarczycy [1]. Na określenie tego stanu używa się wielu terminów, z których najczęstsze w języku polskim to dyshormonoza tarczycowa z eutyreozą, zespół niskiego T3, zespół zaburzeń pozatarczycowych przebiegających z eutyreozą oraz zespół pozatarczycowy, zaś w języku angielskim to terminy: *euthyroid sick syndrome*, *low T3 syndrome* oraz *non-thyroidal illness syndrome*. Pewne zastrzeżenia budzi określenie *low T3 syndrome* z uwagi na występowanie niskiego stężenia T3 w niektórych stanach fizjologicznych (np. u osób w wieku podeszłym). Natomiast zastrzeżeniem wysuwany w stosunku

do terminu *euthyroid sick syndrome* są omówione poniżej wątpliwości dotyczące stanu metabolicznego chorych. Z uwagi na brak powszechnie akceptowanego polskiego określenia w dalszej części pracy posługujemy się skrótem *euthyroid sick syndrome* (ESS), gdyż w zasobach bazy MEDLINE termin ten jest używany najczęściej. Należy podkreślić, iż pomimo stosunkowo rzadkiego uwzględniania ESS w diagnostyce różnicowej chorób tarczycy, dotyka on wielu chorych. Wśród pacjentów hospitalizowanych częstość występowania ESS szacuje się na 11–18%, przy czym jest on szczególnie często rozpoznawany na oddziałach intensywnej opieki medycznej, gdzie stwierdza się go u 60–70% przebywających w nich pacjentów [2, 3]. Na ESS narażone są zwłaszcza osoby w starszym wieku, gdyż jego obecność stwierdza się nawet u 62% pacjentów w wieku 80–90 lat przyjętych do szpitala

ze wskazań pilnych [4] i u 65% hospitalizowanych pacjentów w wieku powyżej 60 lat [5]. Do rozwoju ESS dochodzi w przebiegu wielu schorzeń, takich jak zawał serca, udar, ciężkie choroby płuc przebiegające z niedotlenieniem, stany septyczne, uraz, oparzenia, ciężkie choroby wątroby i nerek (zwłaszcza ich niewydolność), nowotwory złośliwe, jadłowstręt psychiczny, a także u chorych poddanych zabiegom operacyjnym w krążeniu pozaustrojowym, przeszczepowi szpiku oraz innym poważniejszym zabiegom operacyjnym [6, 7]. Pomimo częstszego występowania ESS w starszych grupach wiekowych, stan ten może występować również u dzieci zwłaszcza w przypadku infekcji meningokokowej, ziarnicy złośliwej, kwasicy metabolicznej (kwasica ketonowa, kwasica uwarunkowana biegunkami), w stanach septycznych oraz u wcześniaków [8].

Najważniejszym i jak dotąd nie w pełni rozstrzygniętym zagadnieniem dotyczącym ESS jest charakter opisywanych zmian. Obserwowane zmiany aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowej mogą bowiem mieć charakter adaptacyjny, stanowiąc mechanizm zabezpieczający zapasy energii i zapobiegający nadmiernej przemianie materii. Jednak można je tłumaczyć również jako zmiany patologiczne, które potęgują schorzenie wyjściowe [9].

Niewielka świadomość lekarska co do istnienia ESS, powyższe wątpliwości co do charakteru tego stanu, jak również nieliczne publikacje w języku polskim poświęcone temu zagadnieniu skłoniły nas do omówienia współczesnych poglądów na temat patogenezy, diagnostyki i leczenia ESS.

## PATOGENEZA

Jak dotąd patogeneza ESS nie została w pełni poznana. Wśród najlepiej udokumentowanych mechanizmów wymieniana się: przesunięcie stosunku aktywności pomiędzy dejodynazami, zwiększone wytwarzanie cytokin prozapalnych oraz dysfunkcja podwzgórza. Teoretycznie pewną rolę odgrywać może zmniejszone wiązanie z białkami i zaburzony wychwyt komórkowy. Niewykluczone jednak, iż w poszczególnych przypadkach ESS rolę odgrywa więcej niż jeden z podanych mechanizmów i że mogą one różnić się od siebie w zależności od schorzenia wyjściowego, jego ciężkości i czasu trwania.

## ROLA DEJODYNAZ

Chociaż wszystkie komórki w organizmie są ekspozowane na zasadniczo podobne stężenia hormonów tarczycy, zawartość tkankowa tyroksyny (3,5,3',5'-tetrajodotyronina: T4) i 3,5,3'-trijodotyroniny (T3) wykazuje istotne różnice, częściowo przypisywane zmiennej aktywności dejodynaz, które stanowią enzymy modulujące sygnalizację hormonów tarczycy poprzez usunięcie specyficznej cząsteczki jodu z odpowiedniej jodotyroniny [1]. W organizmie występują trzy typy dejodynazy. Dejodynaza typu 1 jest stwierdzana głównie w tarczycy, wątrobie, nerkach oraz przysadce [10]. Warunkuje ona usunięcie jodu z pierścienia zewnętrznego, w konsekwencji czego dochodzi do

przekształcenia T4 w T3 [11]. Wykazuje jednak ponadto pewną zdolność dejodynacji pierścienia wewnętrznego, szczególnie w stosunku do cząsteczek T4 i T3 sprzężonych z kwasem siarkowym [12]. Aktywność dejodynazy typu 1 jest regulowana przez T3 na poziomie transkrypcyjnym i fakt ten tłumaczy zwiększoną aktywność tej dejodynazy w warunkach nadczynności tarczycy oraz spadek jej aktywności w stanach niedoczynności tarczycy [12]. Dejodynaza typu 2, obecna w mózgu, tarczycy, mięśniach szkieletowych i przednim płacie przysadki, wykazuje zdolność odłączania jodu wyłącznie w pierścieniu zewnętrznym, sprzyjając w konsekwencji konwersji T4 do T3 oraz 3,3',5'-trijodotyroniny (rewers T3: rT3) do 3,3'-dijodotyroniny (T2) [13]. Ma ona kluczowe znaczenie dla miejscowego wytwarzania T3 w mózgu i przysadce, jak również przyczynia się do wzrostu stężenia T3 w krążeniu [13]. Odwrotnie niż ma to miejsce w przypadku typu 1 dejodynazy, aktywność dejodynazy typu 2 jest zwiększana w warunkach niedoczynności tarczycy i zmniejszana w przypadku podwyższonego stężenia T3 [13]. W przeciwieństwie do dejodynazy typu 2, dejodynaza typu 3 wykazuje zdolność odłączania jodu jedynie pierścienia wewnętrznego, powodując konwersję T4 do rT3 oraz T3 do T2 [14]. Poza strukturami mózgu i skórą, obecność dejodynazy typu 3 stwierdza się w różnych tkankach płodu, ciężarnej macicy i łożysku, chroniąc płód przed nadmiarem T3, niekorzystnym dla jego rozwoju [14]. Tak więc, o ile dejodynazy typu 1 i 2 powodują przekształcenie T4 do bardziej aktywnego hormonu, jakim jest T3, dejodynaza typu 3 jest najważniejszym inaktywatorem obu powyższych hormonów tarczycy [15]. Należy podkreślić, iż aktywność poszczególnych dejodynaz jest częściowo ze sobą powiązana, za czym przemawia fakt, iż dejodynaza typu 3 pośrednio hamuje aktywność dejodynazy typu 2, w czym pośredniczy układ ubikwityny [15].

Zmniejszenie produkcji T3 może być tłumaczone obniżeniem aktywności dejodynazy typu 1 i/lub 2 oraz wzrostem aktywności dejodynazy typu 3.

Obserwacje pacjentów w stanie krytycznym wykazały istnienie korelacji pomiędzy aktywnością dejodynazy typu 1 w wątrobie a stosunkiem stężeń T3 do rT3 w surowicy [16]. Stopień zmniejszenia aktywności dejodynazy typu 1 zależał od schorzenia wyjściowego, przy czym aktywność tego enzymu była najmniejsza u pacjentów, u których doszło do zgonu z powodu zapaści sercowo-naczyniowej, zaś największa w przypadkach, gdy zgon stanowił konsekwencję uszkodzenia mózgu [16]. Obniżoną aktywność powyższej dejodynazy obserwowano ponadto u chorych na ostrą niewydolność nerek leczonych dializami oraz wymagających podawania leków o działaniu inotropowo dodatnim [16]. Ponieważ inni autorzy nie obserwowali zmian aktywności tego enzymu w mięśniach i tkance tłuszczowej osób z ESS [17], można przyjąć, iż spadek aktywności dejodynazy typu 1 może zaburzać miejscową produkcję T3 tylko w niektórych tkankach.

Za udziałem dejodynazy typu 3 w patogenezie ESS przemawia wykazanie zwiększonej jej ekspresji w próbkach wątroby i mięśni pobranych od osób z tym schorzeniem w ciągu kilku minut od zgonu [16]. Ponadto w porównaniu

z grupą kontrolną aktywność enzymatyczna dejodynazy typu 3 była zwiększona w mięśniach szkieletowych, lecz nie w podskórnej tkance tłuszczowej chorych, u których ESS rozwijał się w następstwie wstrząsu septycznego [17], co, podobnie jak w przypadku dejodynazy typu 1, przemawia za tym, iż zmieniona aktywność dejodynazy typu 3 może dotyczyć tylko części tkanek.

Najbardziej sprzeczne dane dotyczą dejodynazy typu 2 – przeważa pogląd, iż jej aktywność ulega zwiększeniu, ale jedynie w przypadku przewlekłej choroby zagrażającej życiu i wzrost ten może mieć głównie charakter adaptacyjny [10, 11]. Jak omówiono to dalej, wydaje się, iż istotne znaczenie z punktu widzenia patogenyzy ESS odgrywa najprawdopodobniej tylko zwiększona aktywność tej dejodynazy w niektórych strukturach mózgu.

Kilka mechanizmów przyczyniać się może do hamowania dejodynazy typu 1 i/lub wzrostu aktywności dejodynazy typu 3, i wynikającego z tego niskiego stężenia T3 u pacjentów z ESS. Należą do nich: terapia egzogennymi glukokortykoidami, leczenie innymi lekami, które hamują aktywność dejodynazy typu 1, zwłaszcza amiodaronem czy wysokimi dawkami propranololu, krążące inhibitory dejodynazy, zwłaszcza wolne kwasy tłuszczowe oraz omówione powyżej cytokiny prozapalne [18]. Tak więc wpływ na aktywność dejodynaz mógłby pośredniczyć lub potęgować wpływ innych mechanizmów indukujących rozwój ESS.

## ROLA CYTOKIN PROZAPALNYCH

Ważną rolę w powstawaniu ESS przypisuje się również cytokinom prozapalnym, zwłaszcza interleukinie 6, interleukinie 1 oraz czynnikowi martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  – *tumor necrosis factor- $\alpha$* ) [12]. Wśród powyższych cytokin szczególnie istotną rolę przypisuje się interleukinie 6. W badaniach przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach wykazano, iż po jednorazowym jej podaniu dochodzi do zmian w aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej naśladujących zmiany obserwowane w ESS [19]. Podawanie interleukiny 6 takim osobom powodowało spadek stężenia T3, wzrost stężenia rT3 i nieznaczne obniżenie stężenia TSH [19]. Ponieważ jednak równocześnie obserwowano zwiększenie kortyzolemii, jest niejasne, czy zwiększona produkcja interleukiny 6, czy też zwiększona aktywność układu podwzgórze-przysadka-nadnercza przyczynia się do zmian stężenia hormonów tarczycy [19]. Zmiany odpowiadające kryteriom zespołu niskiej T3 obserwowano również po podaniu TNF- $\alpha$  [20]. Ponadto u osób hospitalizowanych obserwowano ujemną korelację pomiędzy stężeniem interleukiny 6 w surowicy a stężeniem T3 [21]. W badaniach na zwierzętach obserwowano, iż interleukina 6 i interleukina 1 zaburzają indukcję dejodynazy typu 1 w odpowiedzi na T3 [12]. Interleukina 6 jest ponadto cytokiną odgrywającą szczególnie istotną rolę w hamowaniu aktywności dejodynazy typu 1, choć pewien efekt dawała również interleukina 1 [22]. Co ciekawe, w przeciwieństwie do interleukiny 1 $\beta$  oraz TNF- $\alpha$ , których obecność w surowicy chorych z ESS niejednokrotnie mieści się poniżej progu

wykrywalności, interleukina 6 jest prawie zawsze wykrywalna i wydaje się pośredniczyć w przenoszeniu hamującego wpływu interleukiny 1 na funkcję komórek tarczycy [23, 24]. Choć powyższe dane wskazują na ważną rolę cytokin w powstawaniu ESS, przeciwko istotnemu ich udziałowi w tym procesie przemawiają obserwacje, iż zarówno u ludzi, jak i zwierząt zastosowanie związków neutralizujących cytokiny nie powoduje przywrócenia prawidłowej funkcji tarczycy [25, 26]. Wyniki obserwacji w modelu zwierzęcym wykazały ponadto rolę mastocytów w rozwoju tego powikłania i szlaków sygnałowych receptora *Toll-like* i Fc, co wydaje się przemawiać za udziałem tych komórek i wytwarzanych przez nią mediatorów stanu zapalnego w patogenyzie przynajmniej części przypadków ESS [27].

## MECHANIZM PODWZGÓRZOWY

Charakterystyczna konstelacja odchyleń laboratoryjnych polegająca na niskim stężeniu T3 i wolnej T3 (fT3), któremu w większości przypadków nie towarzyszy wzrost stężenia TSH, budzi podejrzenie udziału podwzgórza lub przysadki w powstawaniu ESS. Wyniki badań autopsyjnych wskazują, iż ESS jest związany ze zmniejszeniem ekspresji tyreoliberyny w jądrze przykomorowym [28]. Niewykluczone, iż podane wyżej zmiany spowodowane są obserwowanym w modelu zwierzęcym zwiększeniem ekspresji dejodynazy typu 2 w podstawno-przyśrodkowej części podwzgórza [29]. Dejodynaza typu 2 jest najważniejszym enzymem w ośrodkowym układzie nerwowym odpowiedzialnym za konwersję T4 do T3, w wyniku której powstaje ponad 80% T3 zawartej w mózgu [13, 30]. Stąd zwiększenie aktywności tego enzymu powodować może miejscową hipertyreozę podstawnoboczną części podwzgórza i zahamowanie aktywności neuronów wydzielających tyreoliberynę [31]. Pewną rolę odgrywa również zahamowanie aktywności dejodynazy typu 3 w tanocytach wyścielających komorę III [1, 11]. Ponadto T3 wydzielany do kapilar krążenia wrotnego może również hamować wydzielanie TSH na poziomie komórek tyreotropowych przysadki [32]. Przeciwnie takiemu tłumaczeniu wzrostu TSH przemawia jednak 50% redukcja zawartości T3 w podwzgórzach i przysadce, która na drodze odruchowej powinna raczej zwiększać sekrecję tyreoliberyny i TSH [33]. Wyniki przeprowadzonych kilka lat temu badań przemawiają za tym, iż zwiększona aktywność dejodynazy typu 2 nie zależy od aktywności osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, jest natomiast aktywowana przez układ NF- $\kappa$ B, co sugeruje możliwe działanie cytokin prozapalnych na poziomie podwzgórza [34].

Alternatywnym tłumaczeniem obniżonej produkcji tyreoliberyny jest jej hamowanie przez inne peptydy obecne w ośrodkowym układzie nerwowym. Neurony produkujące  $\alpha$ -melanotropinę wykazują zdolność pobudzania, natomiast neurony wytwarzające neuropeptyd Y hamują produkcję tyreoliberyny [35]. Co ciekawe aktywność obu tych typów neuronów podlega przeciwstawnej regulacji przez leptynę [35]. Uwzględniając ważną rolę leptyny w regulacji sytości i głodu, powyższy mechanizm może tłumaczyć powstawanie zespołu niskiego T3 u osób



głodzonych [10]. Jednak dane na temat roli sprzężenia pomiędzy leptyną a neuronami podwzgórzowymi w powstawaniu większości postaci ESS są niespójne [30] i dlatego mechanizm ten wydaje się odgrywać co najwyżej znaczenie dodatkowe.

## INNE MECHANIZMY

Wśród innych czynników, którym przypisuje się pewną, chociaż niedużą, rolę w powstawaniu ESS, znajduje się produkcja zmienionej strukturalnie cząsteczki globuliny wiążącej tyroksynę (TBG – *thyroxine-binding globulin*), zmniejszona produkcja białek wiążących hormony tarczycy oraz obecność związków wypierających te hormony z połączeń białkowych. Obserwowana u niektórych chorych desialilowana forma TBG, syntezowana w wyniku wpływu czynnika patogenetycznego na wątrobę, wykazuje dziesięciokrotnie mniejsze powinowactwo do hormonów tarczycy w stosunku do prawidłowej cząsteczki tego białka i dlatego obniża stężenie T3 i T4 [33]. Niekiedy niskie stężenie hormonów tarczycy może być wynikiem przejściowego spadku produkcji białek wiążących [33]. Choć istnieją pewne przesłanki przemawiające za udziałem związków wypierających hormony tarczycy z ich połączeń białkowych, jedynie u niewielkiej grupy chorych osiągają one w surowicy stężenie wymagane do hamowania wiązania hormonów tarczycy [1].

## OBRAZ HORMONALNY

### T3

Obniżenie stężenia T3 jest uważane za najbardziej charakterystyczne odchylenie laboratoryjne w przebiegu ESS. Na oddziałach intensywnej opieki medycznej stwierdza się je u około 70% przebywających tam pacjentów [36]. Choć u poszczególnych chorych stężenie tego hormonu wykazuje istotne różnice, wahając się od niewykrywalnego do mieszczącego się w normie, średnie stężenie T3 wynosi około 40% spotykanego w grupie osób zdrowych [3].

Jest ono konsekwencją nie tylko zmniejszenia aktywności typu 1 dejodynazy, ale również upośledzonego transportu T4 do tkanek, najprawdopodobniej przez substancje hamujące ten transport, i tym samym obniżenie w nich stężenia prekursora T3 [3]. W niewydolności nerek dochodzi do wzrostu stężenia kwasu 3-karboksy-4-metyl-5-propyl-2-furanpropanowego i siarczanu indoksyłu, wykazujących hamujący wpływ na wychwyt T4 przez hepatocyty [37], pomimo braku działania tych związków na wydzielanie TSH w przysadce [38]. Podobną rolę w innych chorobach przewlekłych odgrywać mogą takie związki, jak bilirubina i wolne kwasy tłuszczowe [39].

### rT3

U zdecydowanej większości pacjentów z ESS zwraca uwagę wzrost stężenia rT3. U jego podłoża leży konwersja T4 do rT3 stymulowana przez dejodynazę typu 3 [30]. Ponadto dodatkową przyczyną podwyższenia stężenia powyższe-

go hormonu jest zahamowanie przekształcenia rT3 do T2, wskutek zaburzonego odłączania jodu z pierścienia zewnętrznego [10]. Wyjątek stanowią pacjenci z niewydolnością nerek oraz niektórzy chorzy na AIDS [18].

### T4

Na oddziałach intensywnej opieki medycznej obniżone stężenie T4 stwierdza się u około 50% pacjentów [36], a więc rzadziej niż T3. Stężenie T4 obniża się proporcjonalnie do ciężkości oraz czasu trwania ESS [11]. Spadek ten ujawnia się najczęściej w ciągu 24–48 godzin od początku procesu chorobowego [18]. Obniżona wartość stężenia T4 idzie zwykle w parze ze spadkiem wartości indeksu wolnej tyroksyny i często prawidłowym stężeniem TBG [3]. Stąd przyjmuje się, iż w obniżaniu T4 rolę może odgrywać zmniejszenie wiązania z białkami transportowymi, zwłaszcza TBG, a być może również transtyretyną oraz albuminami [40]. Rolę taką spełniać mogą również wolne kwasy tłuszczowe oraz desialilacja TBG [3]. W przypadku ESS na tle pomostowania aortalno-wieńcowe czy też krótkotrwałego głodzenia nie ma obserwacji spadku stężenia T4 [18]. Jak omówiliśmy to w dalszej części pracy stężenie T4 ma istotne znaczenie rokownicze.

W rzadkich przypadkach ESS stężenie T4 jest trwale podwyższone. Dotyczy to chorych z ostrą porfirią przerywaną oraz chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby czy pierwotną marskością żółciową tego narządu [3]. Grupę taką stanowić mogą również chorzy leczeni amiodaronem oraz jodowymi środkami kontrastowymi [41].

## WOLNE HORMONY TARCZYCY

U większości osób z ESS stężenie wolnej T4 (fT4) mieści się w granicach normy [12]. Wyjątek stanowią pacjenci z obecnością przewlekłego schorzenia ogólnoustrojowego o ciężkim przebiegu, w którym wtórnie do zahamowania aktywności osi podwzgórze-przysadka-tarczyca obserwuje się obniżenie stężenia fT4 [18]. Obniżone stężenie fT4 obserwuje się również u pacjentów leczonych dopaminą lub glukokortykoidami [42]. Przy ocenie stężeń wolnych hormonów tarczycy istotnym utrudnieniem pozostaje fakt sprzeczności wyników uzyskanych z zastosowaniem różnych metod pomiaru. Ma to szczególnie istotne znaczenie w przypadku ESS o umiarkowanym natężeniu, w którym nawet w przypadku wyboru referencyjnych metod oceny fT4, stężenie tego hormonu, choć typowo prawidłowe lub rzadziej obniżone, może u niektórych pacjentów przekraczać górną granicę normy [33].

Przy interpretacji stężeń fT4 należy pamiętać, iż – jak omówiono to dalej – niektóre leki mogą zwiększać jej stężenie wskutek wypierania hormonu z połączeń białkowych. Na szczególną uwagę zasługuje heparyna, która wykazuje swoje działanie poprzez wolne kwasy tłuszczowe, powstające wskutek aktywowania przez nią lipazy lipoproteinowej [42]. Jest to o tyle istotne, iż w dobie prewencji choroby zatorowo-zakrzepowej heparyna jest powszechnie stosowana na oddziałach, na których przebywają chorzy z ESS.

W przeciwieństwie do prawidłowych, podwyższonych lub obniżonych stężeń fT4, stężenie fT3 w surowicy chorych z ESS jest najczęściej obniżone [7]. Przyczyną różnic w zachowaniu wolnych frakcji obu hormonów tarczycy może być albo większy spadek całkowitej T3 niż całkowitej T4 albo też większa podatność oznaczeń T4 niż T3 na związki wpływające na wiązanie z białkami, która może stanowić konsekwencję bardziej ścisłego wiązania T4 niż T3 z TBG [7]. Stężenie fT3 jest również niższe przy wykorzystaniu techniki dializy równowagi niż ultrafiltracji [9]. W przypadku zastosowania pierwszej z tych metod stężenie fT3 stanowi średnio 60% wartości u osób zdrowych, natomiast w przypadku zastosowania ultrafiltracji niekiedy mieści się w dolnym przedziale normy [2, 3]. Być może u podłoża tych różnic leżą niższe stężenia T3 i cięższy przebieg ESS u pacjentów, u których stężenie wolnych hormonów tarczycy badano metodą dializy równowagi [3].

Przy ocenie stężenia wolnych hormonów tarczycy powinno się wykonywać badania z zastosowaniem technik o odpowiednio dużej czułości i swoistości, do których należy dializa równowagi, będąca złotym standardem, czy metody ultrafiltracji [3]. Wydaje się, iż z obu tych metod lepsza jest dializa równowagi, która jako jedyna nie podlega działaniu inhibitorów wiązania z białkami [7].

## TSH

Zmiany stężenia TSH w przebiegu ESS występują rzadziej w porównaniu ze zmianami stężenia T3 i T4. Stężenie TSH poniżej dolnej granicy normy (0,35 mIU/l) obserwowano u 12% pacjentów przebywających w oddziale intensywnej opieki medycznej [43]. Stężenie TSH poniżej 0,1 mIU/l było stwierdzane u 3,1% pacjentów, przy czym u około 75% tych osób u jego podłoża leżał ESS [43]. Należy podkreślić, iż stężenie TSH poniżej 0,1 mIU/l było obserwowane głównie u tych pacjentów, u których na obraz kliniczny choroby wyjściowej nakładało się stosowanie leków obniżających TSH, zwłaszcza glukokortykoidów i/lub dopaminy [43]. Ponieważ większość pacjentów z ESS ma prawidłowe stężenie TSH [44], dlatego wartość diagnostyczna jego oznaczenia jest mniejsza niż T3. Obserwowany jest ponadto brak lub niedostateczny przyrost stężenia TSH po podaniu pojedynczej dawki tyreoliberyny [6], jak również obniżona aktywność biologiczna TSH, czego wynikiem jest upośledzona odpowiedź tarczycy na podanie tego hormonu [3]. Zmniejszenie aktywności biologicznej TSH może być z jednej strony konsekwencją zaburzonej sekrecji tyreoliberyny, z drugiej zaś strony wynikiem zaburzenia glikozylacji cząsteczki TSH [9].

## INNE ODCHYLENIA

Choć ESS kojarzy się zwykle ze zmianami stężeń TSH, hormonów tarczycy i rT3, jednak towarzyszyć im mogą również inne odchylenia laboratoryjne. Do najbardziej typowych z nich należą: wysokie stężenie kortyzolu i epinefryny, jak również niskie stężenie albumin w surowicy [45].

## PODZIAŁ ESS

Odmienności w wynikach badań laboratoryjnych w ESS były podstawą prób wprowadzenia klasyfikacji tego stanu. Część autorów dzieli ESS na następujące postacie: zespół niskiej T3, zespół niskiej T3 i niskiej T4, zespół wysokiej T4 oraz inne zaburzenia [3]. Natomiast inni stosują uproszczony podział na typ 1, w którym zmiany dotyczą wyłącznie T3 i rT3 i typ 2, w którym zwraca uwagę dodatkowo spadek stężenia T4 i TSH [8]. Należy jednak podkreślić, iż żaden z powyższych podziałów nie jest powszechnie akceptowany i dlatego większość autorów nie posługuje się nimi.

## EWOLUCJA ZMIAN STĘŻEŃ HORMONÓW TARCZYCY

Obserwacje pacjentów z ESS wykazały, iż o ile w chwili rozpoznania odchylenia hormonalne u chorych z ESS odpowiadają powyższym, u wielu chorych aktywność osi podwzgórze-przysadka-tarczycy podlega dynamice w zależności od czasu trwania schorzenia wyjściowego lub zadziałania czynnika indukującego. Wkrótce po zadziałaniu bodźca stresowego dochodzi do spadku stężenia T3, podczas gdy stężenie T4 i TSH ulega wówczas jedynie niewielkim zmianom (zwykle zwiększeniu). Zwiększeniu ulega stężenie rT3 z uwagi na zachowaną zdolność dejodynacji pierścienia wewnętrznego cząsteczki T4 oraz zahamowanie rozkładu rT3 [46]. Stopniowo stężenie TSH i T4 w surowicy ulega normalizacji, podczas gdy stężenie T3 pozostaje obniżone [6]. W tej fazie obserwować można zmniejszenie amplitudy lub nawet wypadnięcie nocnych wyrzutów TSH [46]. Tak więc we wczesnej fazie ESS dominuje zaburzenie obwodowego metabolizmu hormonów tarczycy, w późniejszej zaś fazie dołącza się zaburzona sekrecja TSH [18]. W przypadku długotrwałego utrzymywania się choroby indukującej rozwój ESS obserwuje się niskie stężenia T3 i T4 oraz niskie lub mieszczące się w dolnych granicach normy stężenia TSH, zaś wzorzec sekrecji tego hormonu ulega upośledzeniu jako wynik zahamowania stymulacji podwzgórzowej [46].

Wyniki badań prospektywnych u pacjentów w stanach krytycznych na tle sepsy, oparzeń oraz ostrej niewydolności nerek wskazują, iż wzrost stężenia TSH w fazie zdrowienia wyprzedza wzrost stężeń T4 i T3, dowodząc roli normalizacji funkcji podwzgórze i przysadki dla powrotu prawidłowej czynności tarczycy [33]. Proces normalizacji funkcji tarczycy zajmować może kilka miesięcy od wypisu ze szpitala [6]. W tym okresie czasu stężenie TSH może wzrastać powyżej górnej granicy normy [33]. Należy pamiętać, iż normalizacja stężenia hormonów tarczycy, zwłaszcza T4, pojawiać się może z pewnym opóźnieniem w stosunku do wzrostu TSH również wskutek różnic w okresie biologicznego półtrwania [18].

## NIETYPOWE POSTACIE ESS

Pewne odmienności wykazują pacjenci z ESS wtórnym do ostrych stanów psychiatrycznych oraz zakażenia HIV.

U niektórych chorych z ostrymi stanami psychiatrycznymi stężenie TSH może być podwyższone (lub prawidłowe),

współistniejąc z podwyższonym stężeniem T4, co sugeruje ośrodkową aktywację osi podwzgórze-przysadka-tarczycza [47]. Niekiedy jednak stężenie TSH mieści się u nich poniżej normy, współistniejąc z prawidłowym stężeniem fT4 [47].

U chorych zakażonych HIV obserwuje się natomiast paradoksalną postać ESS polegającą na spadku stężenia rT3, współistniejącego ze wzrostem stężeń T4 i TBG [3]. Natomiast, nawet u chorych w stanie ciężkim, stężenie T3 i stosunek stężeń T3/T4 nie ulega zmianie [48]. Typowe dla ESS obniżenie stężenia T3 obserwuje się jedynie w przypadku współistniejącej pneumocystozy [3].

## ESS A OŚRODKOWA NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Obecność obniżonego stężenia T4 i T3 współistniejącego z prawidłowym lub obniżonym stężeniem TSH nasuwa podejrzenie związku ESS z wtórną niedoczynnością tarczycy. Również wyniki innych badań przemawiają za istnieniem takiego związku. Badania autopsyjne osób z ESS dowodzą zmniejszenia w tej grupie chorych masy tarczycy i wielkości pęcherzyków [49]. Analogiczne badania chorych, u których przed śmiercią rozpoznano ESS, wykazały zmniejszoną zawartość T3 w podwzgórzu, przysadce, wątrobie, nerkach i korze mózgowej oraz zmniejszoną ilość T4 w wątrobie w stosunku do osób zmarłych wskutek urazu [50]. Fakt ten sugeruje istnienie niedoczynności tarczycy na poziomie tkankowym [50]. W ESS – podobnie jak w ośrodkowej postaci niedoczynności tarczycy – obserwuje się również zmniejszenie nocnych wyrzutów i amplitud pulsów TSH, a nadto hormon ten charakteryzuje się zmniejszoną aktywnością biologiczną [33]. Zastosowanie tyreoliberyny w ciągłym wlewie dożylnym doprowadza do wzrostu stężeń T4 i T3 [30].

Podobieństwo do wtórnej niedoczynności tarczycy powoduje, iż niektórzy autorzy uważają ESS za jedną z jej postaci [10]. Brak objawów klinicznych niedoczynności tarczycy mógłby mieć związek z ich maskowaniem przez schorzenie wyjściowe, okresem co najmniej 2–3 tygodni wymagającym do wystąpienia objawowej niedoczynności tarczycy, wynikającym z długiego okresu półtrwania T4, jak również niejednokrotnie z bezobjawowym przebiegiem niedoczynności tarczycy [7, 9]. Przyjmując takie tłumaczenie, niedoczynność tarczycy mogłaby spełniać funkcję ochronną, ułatwiając adaptację do choroby oraz sprzyjając zachowaniu energii [30]. Mogłaby jednak również stanowić dodatkowy czynnik wpływający na rokowanie.

Istnieją jednak argumenty przemawiające przeciwko traktowaniu ESS jako formy wtórnej niedoczynności tarczycy. Należą do nich poza brakiem sugestyjnych objawów klinicznych (jeśli stan pacjenta umożliwia zebranie wiarygodnego wywiadu): prawidłowy czas trwania odruchów ścięgniętych, oceniany za pomocą refleksografii, prawidłowa podstawowa przemiana materii, jak również prawidłowy odstęp czasu pomiędzy zespołem QRS w elektrokardiogramie a ostatnią fazą Korotkowa w czasie pomiaru ciśnienia tętniczego (tzw. odstęp QKD) [2].

W związku z powyższymi wątpliwościami dotyczącymi stanu funkcjonalnego tarczycy, niektórzy autorzy preferują w miejsce ESS, stosowanie innych określeń, zwłaszcza *non-thyroidal illness syndrome* [7].

## ESS A FARMAKOTERAPIA

Z uwagi na obecność schorzenia podstawowego oraz zwykle ciężki stan ogólny większość pacjentów z ESS stosuje polifarmakoterapię. W przypadku pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej należy pamiętać o możliwości indukowania dysfunkcji tarczycy w wyniku stosowania dopaminy. Związek ten bowiem wykazuje zdolność obniżania stężenia TSH oraz wytwarzania T4 i T3, przy czym zmiany pojawiają się w ciągu 24 godzin od chwili rozpoczęcia wlewu i mają charakter wtórny do pobudzenia receptorów dopaminergicznych w przysadce, ustępując najczęściej w ciągu 24 godzin od zaprzestania terapii [42]. Inne leki często stosowane na oddziałach intensywnej opieki medycznej, zwłaszcza glukokortykoidy, amiodaron oraz związki jodu zawarte w środkach kontrastowych i antyseptycznych, hamować mogą konwersję T4 do T3 [42]. W przypadku tych ostatnich przejściowe zmniejszenie sekrecji hormonów tarczycy jest obserwowane szczególnie często u wcześniaków [15]. Dodatkowym kierunkiem działania glukokortykoidów, przypominającym ESS, jest obniżanie przez te leki sekrecji TSH [42]. Należy podkreślić, iż nawet w warunkach fizjologicznych zmienne wytwarzanie hormonów kory nadnerczy odpowiada częściowo za rytm dobowy TSH, prawdopodobnie na drodze modyfikacji działania tyreoliberyny na poziomie tyreotropów [7]. Niektóre leki, takie jak salicylany, fenytoina oraz furosemid, wypierają hormony tarczycy z ich połączeń białkowych, czego wynikiem jest pojawiający się wkrótce po podaniu wzrost fT4 i spadek stężenia całkowitej T4 [42]. Z drugiej strony karbamazepina, fenytoina, rifampicina oraz fenobarbital poprzez nasilenie klirensu T4 obniżają stężenie całkowitej T4 [18].

Przedstawione dane dowodzą, iż wiele leków wpływać może na wynik oznaczenia hormonów tarczycy i dlatego w każdym przypadku ESS należy uwzględnić możliwy wpływ farmakoterapii.

## DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej ESS należy uwzględnić przede wszystkim pierwotną nadczynność i wtórną niedoczynność tarczycy, jak również tzw. *disequilibrium state*.

W różnicowaniu z nadczynnością tarczycy istotne znaczenie przypada ocenie stężenia TSH z zastosowaniem czulej metody pomiaru, którą gwarantują testy trzeciej i czwartej generacji, umożliwiające wykrywanie TSH w przypadku obecności go w stężeniach powyżej 0,001 mIU/l [9]. Bardzo niskie wartości stężeń TSH przemawiają za nadczynnością tarczycy. Choć w wielu przypadkach ESS stężenie powyższego hormonu jest również obniżone, nie spada ono jednak zwykle poniżej 0,05 mIU/l, a najczęściej jest znacznie wyższe [7]. Istnieje jednakże możliwość



pokrywania się uzyskanych wyników [9]. Ponadto o ile stężenie wolnych i całkowitych hormonów tarczycy w nadczynności tarczycy jest podwyższone (postać jawna) lub mieści się w górnych granicach normy (postać subkliniczna), w ESS wartości te są najczęściej obniżone lub w normie [44]. Szczególnie istotne znaczenie przypada ocenie stężenia T3 [44]. Należy jednak pamiętać, iż w bardzo rzadkich przypadkach chorych z nadczynnością tarczycy współistniejącą z ciężkim stanem ogólnym stężenie T3 w surowicy może być obniżone [18].

Drugim schorzeniem wymagającym, jak zwrócono na to uprzednio uwagę, różnicowania z ESS jest ośrodkowa niedoczynność tarczycy. W różnicowaniu szczególnie istotne znaczenie przypada ocenie stężenia rT3, które w niedoczynności tarczycy jest obniżone, zaś w ESS wzrasta [51]. W niektórych badaniach wykazano jednak, iż ocena tego markera nie odróżnia z wystarczająco dużą czułością oba te stany [52].

Obraz zbliżony do ESS jest ponadto obserwowany w przebiegu zapalenia tego gruczołu u osób, w przypadku wystąpienia fazy niedoczynności po uprzedniej fazie nadczynności tarczycy (tzw. *disequilibrium state*) [44]. U osób tych przez krótki okres czasu (zwykle do kilku tygodni) obniżonemu stężeniu hormonów tarczycy towarzyszyć może niskie stężenie TSH, odzwierciedlające powolny powrót funkcji komórek tyreotropowych, uprzednio zahamowanych przez nadmiar hormonów tarczycy. Podobnie jak w ośrodkowej niedoczynności tarczycy stężenie rT3 jest najczęściej obniżone [44].

Z uwagi na pokrywanie się wyników należy z dużą ostrożnością podchodzić do diagnostyki chorób tarczycy u osób w stanach zagrażających życiu. Stąd przyjmuje się, iż diagnostyka taka jest wskazana głównie u osób, u których istnieje duże prawdopodobieństwo obecności choroby tarczycy [18]. Jeśli lekarz podejmuje się przeprowadzania takiej diagnostyki musi pamiętać, iż powinna być ona wówczas kompleksowa i nie ograniczać się do oceny wyłącznie stężenia TSH [18].

## ROKOWANIE

Nasilenie ESS jest uważane za ważny i niezależny czynnik ryzyka zgonu pacjentów cierpiących na różne schorzenia. Spełnia on taką rolę u chorych ze schorzeniami serca lub po udarze mózgu, chorych poddanych przeszczepowi szpiku kostnego, chorych na ostrą niewydolność oddechową, pacjentów poddawanych hemodializie oraz leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej [28]. Niskie stężenie hormonów tarczycy u pacjentów leczonych na oddziałach intensywnej terapii ma istotne znaczenie rokownicze, zaś jego rola predykcyjna jest większa niż skali APACHEII [53]. Dodatkowa ocena stężenia TSH i T3 zwiększa czułość powyższej skali w prognozowaniu ryzyka zgonu chorych [54]. W starszej grupie wiekowej obecność niskiego T3 jest uważana za niezależny czynnik ryzyka umieralności krótkoterminowej, zwłaszcza w grupie pacjentów hospitalizowanych w trybie nagłym [55]. Szczególnie istotna rola predykcyjna przypada jednak

ocenie stężenia tyroksyny. Rokowanie u osób z obniżonym stężeniem T4 i T3 jest gorsze niż w przypadku niskiego stężenia tylko jednego z tych hormonów [33]. U osób ze stężeniem T4 poniżej 4 µg/dl ryzyko zgonu wynosi około 50%, natomiast gdy wynosi ono poniżej 2 µg/dl ryzyko, to szacuje się je na 80% [2, 9]. Pewne znaczenie predykcyjne w ocenie ryzyka zgonu przypada również stężeniu rT3 oraz stosunkowi stężeń T3/rT3 [56]. Poza zwiększonym ryzykiem zgonu występowanie ESS koreluje z dłuższym okresem hospitalizacji oraz zwiększoną śmiertelnością pooperacyjną [57]. W badaniu kohortowym obejmującym 573 chorych ze schorzeniem serca wykazano, iż niskie stężenie fT3 było najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu chorego [58]. Natomiast niskie stężenie TSH u osób powyżej 60. roku życia korelowało ze zwiększoną śmiertelnością całkowitą i sercowo-naczyniową [59]. Innym parametrem, choć rzadko ocenianym, ale mającym znaczenie rokownicze jest stopień upośledzenia wydzielania TSH w odpowiedzi na podanie pojedynczej dawki tyreoliberyny [6].

## LECZENIE

Ponieważ, jak dotychczas, nie ustalono, czy zmiany w funkcji tarczycy obserwowane w ESS mają charakter kompensacyjny, czy też stanowią proces patologiczny wtórny do chorobowy wyjściowej, leczenie ESS budzi olbrzymie kontrowersje. Zakładając bowiem słuszność drugiego z powyższych tłumaczeń, normalizacja funkcji tarczycy byłaby w pełni uzasadniona. Natomiast w przypadku kompensacyjnego charakteru ESS leczenie takie jest nie tylko nieskuteczne, ale również z punktu widzenia chorego potencjalnie niekorzystne. Pomimo powyższych wątpliwości, większość z badań przeprowadzonych w jednostkach intensywnej opieki medycznej wykazała, iż stosowanie u chorych z ESS egzogennych hormonów tarczycy jest bezpieczne i dobrze tolerowane [32]. Teoretycznie jednak ryzyka związanego z leczeniem nie można wykluczyć, ponieważ nadmiar hormonów tarczycy może zwiększać zapotrzebowanie na tlen, przyspieszać akcję serca, indukować arytmie (zwłaszcza migotanie przedsionków), powodować skurcz tętnic wieńcowych i niedokrwienie mięśnia sercowego [60]. Drugą wątpliwością związaną z leczeniem ESS jest wybór opcji terapeutycznej u tych chorych. Podawanie T4 jak i T3 nie wydaje się bowiem postępowaniem optymalnym – w warunkach zwiększonej aktywności deiodynazy typu 3 dochodzić może do konwersji T4 do rT3 oraz nasilonej degradacji T3 [9]. Obecnie przeważa pogląd, iż wskutek upośledzenia konwersji T4 do T3, powinno się unikać podawania egzogennej T4 [61]. Potwierdzeniem tego jest brak normalizacji stężeń T3 w surowicy u pacjentów przyjętych do leczenia na oddział intensywnej terapii, którym podawano egzogenną T4 [62]. Stąd w przypadku podjęcia decyzji o zastosowaniu leczenia preferowanym lekiem jest egzogenna T3 [61]. Jest ona zwykle wstrzykiwana dożylnie, gdyż taka forma podawania minimalizuje indywidualne różnice w absorpcji tego leku, jak również ewentualny wpływ innych leków stosowanych przez chorego [6]. Po-



dawanie T3 po pomostowaniu aortalno-wieńcowym oraz chorym na kardiomiopatię rozstrzeniową powodowało wzrost pojemności minutowej oraz objętości wyrzutowej lewej komory serca, wzrost objętości końcoworozkurczowej, jak również doprowadzało do obniżenia obwodowego oporu naczyniowego oraz zwolnienia akcji serca, choć odbywało się to kosztem dalszego spadku stężenia TSH [32]. Brakuje jednakże przekonywujących danych, iż stosowanie T3 zmniejsza śmiertelność w tych i innych grupach pacjentów [63]. Trzeba się ponadto liczyć z potencjalnie niekorzystnym spadkiem stężenia T4 w warunkach podawania T3 [10]. Teoretycznie ryzyka takiego nie można wykluczyć, ponieważ nadmiar hormonów tarczycy może zwiększać zapotrzebowanie na tlen, przyspieszać akcję serca, indukować arytmie, zwłaszcza migotanie przedsionków, powodować skurcz tętnic wieńcowych i niedokrwienie mięśnia sercowego [60]. W praktyce klinicznej trudno dobrać odpowiednią dawkę egzogennej T3, która z jednej strony przywróci prawidłową pulę tego hormonu, z drugiej zaś strony nie spowoduje wzrostu stężenia tego hormonu powyżej górnej granicy normy [61]. Kolejnym istotnym utrudnieniem leczenia T3 pozostaje fakt, iż stopień niedoboru hormonów tarczycy w poszczególnych tkankach może w istotny sposób różnić się od siebie [64], co oznacza, iż zastosowanie określonej dawki hormonu tarczycy w części narządów może nie doprowadzić do normalizacji puli hormonów tarczycy, podczas gdy w innych może spowodować zbyt duże ich poziomy [61]. Stąd w trakcie leczenia ESS ocena stężeń hormonów tarczycy powinna być dokonywana często (raz na 12–48 h), co umożliwi modyfikację dawki [61]. Ponieważ dejodynazy tarczycowe mają charakter selenoprotein, podawanie selenu doprowadzić może do szybszej normalizacji stężeń T4 i rT3 [54].

Pewną alternatywą postępowania zaproponowaną kilkanaście lat temu przez van den Berge i wsp. [65–67] jest zastosowanie ciągłej infuzji tyreoliberyny wraz z induktorem sekrecji hormonu wzrostu. W badaniach powyższych autorów postępowanie takie nie tylko przywróciło prawidłowe stężenie hormonów tarczycy i prawidłowe wydzielanie pulsacyjne TSH, ale również odwracało zmiany kataboliczne charakterystyczne dla choroby wyjściowej. Łączenie tyreoliberyny ze związkiem pobudzającym sekrecję hormonu wzrostu ma za cel nie tylko zwiększenie odpowiedzi przysadki na tyreoliberynę, ale również kompensację współistniejących w chorobach krytycznych zaburzeń osi hormon wzrostu-insulinopodobny czynnik wzrostu-I [65–67]. Choć liczba danych dokumentujących wpływ tyreoliberyny w ESS jest znacznie mniejsza niż egzogennej T3, a nawet egzogennej T4, jednak biorąc pod uwagę zachowane w tych warunkach sprzężenie zwrotne, postępowanie takie wydaje się bezpieczniejsze [65–67]. Co ciekawe, wpływ łącznego podania tyreoliberyny i GHRH-2 (*Growth Hormone Releasing Peptide-2*) był wyraźniej zaznaczony niż efekt tylko jednego z tych leków, co dowodzi złożonego podłoża zaburzeń hormonalnych u osób w stanie ciężkim i współudziału w powstawaniu ESS dysfunkcji różnych osi przysadkowych [61].

## PODSUMOWANIE

Pomimo dużej częstości występowania, zwłaszcza u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej opieki medycznej, znaczenie ESS pozostaje ciągle nieustalone. Pozostaje przedmiotem kontrowersji, czy ma on charakter adaptacyjny, czy też stanowi manifestację choroby wyjściowej, mogącą przemawiać za większym zaawansowaniem i/lub uogólnieniem procesu chorobowego. Słabo poznany jest również patomechanizm ESS oraz słabo wyjaśnione różnice w wynikach badań pochodzących z różnych ośrodków. Niewykluczone, iż charakter choroby wyjściowej, jej zaawansowanie oraz szybkość rozwoju, a także dynamiczny charakter ESS przyczyniają się do istotnych różnic obserwowanych w stężeniach hormonów osi podwzgórze-przysadka-tarczyca u poszczególnych chorych. Powyższe czynniki determinować mogą również stan metaboliczny pacjenta. Nie bez znaczenia pozostaje stosowanie przez chorych leków, tym bardziej, iż z racji polifarmakoterapii zwiększone jest u nich ryzyko interakcji lekowych. Omawiając ESS należy pamiętać, iż nie należy postrzegać tego stanu wyłącznie jako izolowanego odchylenia od normy. Towarzyszą mu bowiem zaburzenia dotyczące innych układów hormonalnych, takie jak redukcja aktywności osi hormon wzrostu-insulinopodobny czynnik wzrostu-1, zmniejszenie stężenia hormonów płciowych w surowicy wtórne do obniżenia sekrecji gonadotropin, jak również zmieniona (zwykle zwiększona) aktywność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (wzrost stężenia ACTH oraz kortyzolu). Stąd należy przyjąć, iż ESS stanowi jedną z odpowiedzi ze strony gruczołów wydzielania wewnętrznego na czynnik chorobowy. Zakładając słuszność powyższej hipotezy, leczenie takich chorych, jeśli zostanie udokumentowana jego efektywność, powinno mieć charakter kompleksowy i obejmować poza normalizacją stężenia hormonów tarczycy również przywrócenie prawidłowej aktywności innych układów hormonalnych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Boelen A, Kwakkel J, Fliers E. Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*. 2011;32:670–693.
2. Adler SM, Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36:657–672.
3. Lee S, Farwell AP. Euthyroid sick syndrome. *Compr Physiol*. 2016;6:1071–1080.
4. Iglesias P, Munoz A, Prado F et al. Alterations in thyroid function tests in aged hospitalized patients: prevalence, aetiology, and clinical outcome. *Clin Endocrinol*. 2009;70:961–967.
5. Simons RJ, Simon JM, Demers LM, Santen RJ. Thyroid dysfunction in elderly hospitalized patients. Effect of age and severity of illness. *Arch Intern Med*. 1990;150:1249–1253.
6. Bello G, Ceacchisciuc I, Silva S, Antonelli M. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:919–928.
7. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:816–825.
8. Haas NA, Camphausen CK, Kecicoglu D. Clinical review: thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery - is it worth a try? *Crit Care*. 2006;10:213–220.

9. De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit Care Clin.* 2006;22:57-86.
10. Mebis L, van den Berghe G. The hypothalamus-pituitary-thyroid axis in critical illness. *Neth J Med.* 2009;67:332-340.
11. Kwakkel J, Fliers E, Boelen A. Illness-induced changes in thyroid hormone metabolism: focus on the tissue level. *Neth J Med.* 2011;69:224-228.
12. Maia AL, Goemann IM, Meyer EL, Wajner SM. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: type 1 iodothyronine deiodinase in human physiology and disease. *J Endocrinol.* 2011;209:283-297.
13. Williams GR, Bassett JH. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *J Endocrinol.* 2011;209:261-272.
14. Dentice M, Salvatore D. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local impact of thyroid hormone inactivation. *J Endocrinol.* 2011;209:273-282.
15. Huang SA, Bianco AC. Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:148-155.
16. Peeters RP, Wouters PJ, Kaptein E, van Toor H, Visser TJ, Van den Berghe G. Reduced activation and increased inactivation of thyroid hormone in tissues of critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3202-3211.
17. de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol.* 2015;225:R67-R81.
18. Economidou F, Douka E, Tzanela M, Nanas S, Kotanidou A. Thyroid function during critical illness. *Hormones.* 2011;10:117-124.
19. Torpy DJ, Tsigos C, Lotsikas AJ, Defensor R, Chrousos GP, Papanicolaou DA. Acute and delayed effects of a single-dose injection of interleukin-6 on thyroid function in healthy humans. *Metabolism.* 1998;47:1289-1293.
20. Van der Poll T, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP. Tumor necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:1567-1572.
21. Pappa TA, Vagenakis AG, Alevizaki M. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:212-220.
22. Papanicolaou DA. Euthyroid sick syndrome and the role of cytokines. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1:43-48.
23. Boelen A, Platvoet-Schiphorst MC, Wiersinga WM. Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1695-1699.
24. Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U, Bendtzen K. The effect of interleukin-1 on the thyroid gland. *Autoimmunity.* 1993;16:141-148.
25. Van der Poll T, van Zee KJ, Endert E et al. Interleukin-1 receptor blockade does not affect endotoxin-induced changes in plasma thyroid hormone and thyrotropin concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1341-1346.
26. Boelen A, Platvoetter Schiphorst MC, Wiersinga WM. Immunoneutralization of interleukin-1, tumor necrosis factor, interleukin-6 or interferon does not prevent the LPS-induced sick euthyroid syndrome in mice. *J Endocrinol.* 1997;153:115-122.
27. Rocchi R, Kimura H, Tzou S et al. Toll-like receptor-MyD88 and Fc receptor pathways of mast cells mediate the thyroid dysfunctions observed during nonthyroidal illness. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:6019-6024.
28. Koenig RJ. Modeling the nonthyroidal illness syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15:466-469.
29. Fekete C, Gereben B, Doleschall M et al. Lipopolysaccharide induces type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus: implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinology.* 2004;145:1649-1655.
30. Mebis L, Van den Berghe G. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:745-757.
31. Lechan RM, Fekete C. Infundibular tanycytes as modulators of neuroendocrine function: hypothetical role in the regulation of the thyroid and gonadal axis. *Acta Biomed.* 2007;78:84-98.
32. Lechan RM. The dilemma of the nonthyroidal illness syndrome. *Acta Biomed.* 2008;79:165-171.
33. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol.* 2010;205:1-13.
34. Sanchez E, Singru PS, Fekete C, Lechan RM. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus by bacterial lipopolysaccharide: role of corticosterone. *Endocrinology.* 2008;149:2484-2493.
35. Lechan RM, Fekete C. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res.* 2006;153:209-235.
36. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med.* 2002;28:1301-1308.
37. Lim CF, Bernard BF, de Jong M, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:318-324.
38. Everts ME, Lim CF, Moerings EP et al. Effects of a furan fatty acid and indoxyl sulfate on thyroid hormone uptake in cultured anterior pituitary cells. *Am J Physiol.* 1995;268 (5 Pt 1):E974-E979.
39. Lim CF, Docter R, Visser TJ et al. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients: effects of bilirubin and nonesterified fatty acids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1165-1172.
40. Afandi B, Vera R, Schussler GC, Yap MG. Concordant decreases of thyroxine and thyroxine-binding protein concentrations during sepsis. *Metabolism.* 2000;49:753-754.
41. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19:414-419.
42. Krysiak R, Okopień B. Polekowe dysfunkcje tarczycy. *Wiad Lek.* 2014;67:528-539.
43. Spencer C, Eigen A, Shen D et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem.* 1987;33:1391-1396.
44. Pantalone KM, Nasr C. Approach to a low TSH level: patience is a virtue. *Cleve Clin J Med.* 2010;77:803-811.
45. Kelly GS. Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. *Altern Med Rev.* 2000;5:306-333.
46. Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The neuroendocrine response to critical illness is a dynamic process. *Crit Care Clin.* 2006;22:1-15.
47. Hein MD, Jackson IM. Review: thyroid function in psychiatric illness. *Gen Hosp Psychiatry.* 1990;12:232-244.
48. Parsa AA, Bhargava A. HIV and thyroid dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14:127-131.
49. De Jongh FE, Jobsis AC, Elte JW. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: A post-mortem study. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:221-226.
50. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG, Kim HS, Reichlin S, Kaplan MM. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism.* 1993;42:1102-1108.
51. Hepburn S, Farid S, Dawson J, Goodall S. Thyroid function testing. *Br J Hosp Med.* 2012;73:C114-C118.
52. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid.* 1995;5:435-441.

53. Rothwell PM, Lawler PG. Prediction of outcome in intensive care patients using endocrine parameters. *Crit Care Med*. 1995;23:78-83.
54. Duława A, Bułdak Ł, Krysiak R, Okopień B. Hormonal supplementation in endocrine dysfunction in critically ill patients. *Pharmacol Rep*. 2007;59:139-149.
55. Tognini S, Marchini F, Dardano A et al. Non-thyroidal illness syndrome and short-term survival in a hospitalised older population. *Age Ageing*. 2010;39:46-50.
56. Peeters RP, Debaveye Y, Fliers E, Visser TJ. Changes within the thyroid axis during critical illness. *Crit Care Clin*. 2006;22:41-55.
57. Girvent M, Maestro S, Hernandez R et al. Euthyroid sick syndrome, associated endocrine abnormalities, and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. *Surgery*. 1998;123:560-567.
58. Wang B, Liu S, Li L, Yao Q et al. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;226:1-10.
59. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861-865.
60. Meurisse M, Preudhomme L, Lamberty G et al. Iatrogenic thyrotoxicosis. Causal circumstances, pathophysiology and principles of treatment. Review of the literature. *Acta Chir Belg*. 2001;101:257-266.
61. Bello G, Paliani G, Annetta MG, Pontecorvi A, Antonelli M. Treating nonthyroidal illness syndrome in the critically ill patient: still a matter of controversy. *Curr Drug Targets*. 2009;10: 778-787.
62. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63:1-8.
63. Kaptein EM, Sanchez A, Beale E, Chan LS. Thyroid hormone therapy for postoperative nonthyroidal illnesses: a systematic review and synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4526-4534.
64. Arem R, Wiener GJ, Kaplan SG, Kim HS, Reichlin S, Kaplan MM. Reduced tissue thyroid hormone levels in fatal illness. *Metabolism*. 1993;42:1102-1108.
65. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid* 2014;24:1456-1465.
66. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1311-1323.
67. Van den Berghe G, Baxter RC, Weekers F et al. The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone. *Clin Endocrinol*. 2002;56:655-669.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Robert Krysiak**

Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii,  
Śląski Uniwersytet Medyczny,  
ul. Medyków 18, 40-752 Katowice,  
tel./fax 322523902  
e-mail: r.krysiak@interia.pl

**Nadesłano:** 31.01.2017**Zaakceptowano:** 20.02.2017

## WYBRANE PROBLEMY ETIOLOGII, ROZPOZNAWANIA I POSTĘPOWANIA W NADCIŚNIENIU PŁUCNYM

### CURRENT ISSUES IN ETIOLOGY, DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT IN PULMONARY HYPERTENSION

Magdalena Jasińska-Stroschein, Katarzyna Sztuka, Daria Orszulak-Michalak

ZAKŁAD BIOFARMACJI, KATEDRA BIOFARMACJI, UNIwersYTET MEDYCZNY, ŁÓDŹ, POLSKA

#### STRESZCZENIE

Nadciśnienie płucne (PH) obejmuje szereg jednostek chorobowych, których wspólnym mianownikiem jest podwyższone ciśnienie w tętnicy płucnej. Jest ono chorobą rzadką o ciężkim przebiegu. Pomimo znacznego postępu metod diagnostycznych i interwencyjnych, wdrożenia leków celowanych oraz rozwoju ośrodków eksperckich, PH pozostaje nieuleczalne i jest obciążone wysoką śmiertelnością. Negatywnie na dalsze rokowanie wpływa wieloczynnikowy patomechanizm schorzenia. Niewielka świadomość społeczna i nieswoistość pierwszych objawów utrudniają szybkie rozpoznanie i wdrożenie specjalistycznego leczenia. W artykule przedstawiono wybrane kwestie dotyczące aktualnej klasyfikacji PH w oparciu o jego etiologię i zasady postępowania diagnostycznego. Omówiono skróto postępowanie terapeutyczne (leczenie swoiste i nieswoiste) w różnych postaciach PH, ze szczególnym uwzględnieniem tętniczego nadciśnienia płucnego, jak i możliwości finansowania jego terapii. Podsumowano zalecenia ogólne skierowane do chorych i ich opiekunów. Zwrócono uwagę na funkcjonujące grupy wsparcia i rolę ośrodków eksperckich leczenia nadciśnienia płucnego w Polsce.

**SŁOWA KLUCZOWE:** nadciśnienie płucne, tętnicze nadciśnienie płucne, patomechanizm, diagnostyka, leczenie

#### ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological disorder that may involve multiple clinical conditions characterizing with by an abnormal increase in mean pulmonary arterial pressure. It is a rare, debilitating disease with a poor prognosis. Despite significant progress in diagnosis and management, including disease-targeted therapies as well as development of specialized centres, PH remains a chronic disease without a cure. If untreated, it leads to right heart failure and premature death, and a multifactorial pathomechanism impacts negatively on further prognosis. Insufficient social awareness or non-specific initial symptoms accompany to delayed diagnosis and specialist treatment. In the following pages, we will review the currently classification, etiology as well as and diagnostic algorithms in PH. We discuss approved treatments, especially specific drug therapy for pulmonary arterial hypertension, and recently approved strategies for its refund. We also summarize the general measures for patients and their caregivers, as well as the role of support groups, and specialized centers in Poland.

**KEY WORDS:** pulmonary hypertension, arterial pulmonary hypertension, patomechanism, diagnostics, treatment

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 386-394

#### WSTĘP

Nadciśnienie płucne (PH) definiuje podwyższenie średniego ciśnienia w tętnicy płucnej  $\geq 25$  mmHg w spoczynku oznaczone podczas cewnikowania prawego serca [1]. Szczególną populację stanowią pacjenci z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH). Należy ono do grupy chorób rzadkich. Pomimo ogromnego postępu metod diagnostycznych i interwencyjnych, wdrożenia leków celowanych, jak i rozwoju ośrodków eksperckich, PH pozostaje chorobą niewyleczalną i jest obciążone wysoką śmiertelnością. Co więcej, ze względu na ograniczoną skalę i jednostkowość zjawiska oraz brak objawów patognomonicznych towarzyszy temu niewielka świadomość społeczna. Generuje to szereg problemów związanych między innymi z nieprawidłowym/opóźnionym pierwotnym rozpoznaniem i wydłużeniem czasu do zastosowania

specjalistycznej terapii, co w przypadku chorych z PH wpływa bardzo negatywnie na dalsze rokowanie. Nie bez znaczenia dla płatnika publicznego pozostają także wysokie koszty terapii.

W artykule przedstawiono wybrane kwestie dotyczące klasyfikacji, epidemiologii, rozpoznawania, leczenia i postępowania ogólnego w nadciśnieniu płucnym osób dorosłych ze szczególnym uwzględnieniem PAH. W intencji autorów zarysowanie złożonej problematyki PH miało posłużyć zwróceniu uwagi na występowanie tej rzadkiej jednostki chorobowej, przy wskazaniu na funkcjonujące grupy wsparcia i ośrodki eksperckie leczenia PH w Polsce. Natomiast szczegółowe algorytmy diagnostyczne i terapeutyczne znalazły bardzo obszerne opracowanie w aktualnych polskich i europejskich wytycznych oraz szeregu publikacji naukowych o międzynarodowym zasięgu.



## KLASYFIKACJA I EPIDEMIOLOGIA NADCIŚNIENIA PŁUCNEGO

Nadciśnienie płucne może być samoistną jednostką chorobową, jednak częściej jest ono późnym objawem występujących powszechnie schorzeń serca, przewlekłych chorób płuc, zatorowości płucnej lub też efektem nieleczonych wrodzonych wad serca. Chorego z nadciśnieniem płucnym zalicza się do jednej z 5 grup. Tętnicze nadciśnienie płucne (grupa 1) jest ultra rzadką, tj. o częstości występowania <1:50 000 osób, postacią nadciśnienia płucnego. Wśród nich wyróżnia się grupę chorych na postać idiopatyczną (iPAH). Średnia wieku tych pacjentów nie przekracza 35 lat; największa częstość zachorowań występuje w trzeciej (kobiety) i w czwartej dekadzie życia (mężczyźni) [2].

Poza tętnicznym nadciśnieniem płucnym samoistnym (ponad 40% wszystkich przypadków PAH), wyróżnia się inne postaci kliniczne wywołane przez czynniki genetyczne (HPAH) oraz niektóre schorzenia, w tym: zakażenie wirusem HIV, nadciśnienie wrotne (PoPH), wrodzoną wadę serca (CHD-PAH), schistosomatozę. Ważne miejsce w tej grupie zajmują pacjenci z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, które rozwija się w przebiegu chorób tkanki łącznej – CTD-PAH (toczeń rumieniowaty, toczeń układowy, reumatoidalne zapalenie stawów). Szacuje się, że co dziesiąty pacjent z PAH cierpi na jedną z ww. chorób autoimmunologicznych. Należy także zwrócić uwagę na ryzyko rozwoju PAH spowodowane niektórymi lekami i toksynami. Przykładowo, opisane w latach 60–70. pierwsze doniesienia o przypadkach rozwoju PAH dotyczyły, stosowanych w celu zmniejszenia łaknienia, fenfluraminy, deksfenfluraminy czy aminoreksu. Wśród leków, które mogą zwiększać ryzyko rozwoju omawianego schorzenia wymienia się obecnie np. inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) czy też niektóre leki o działaniu przeciwnowotworowym (mitomycyna, dasatynib, cyklofosfamid). Wymienione w grupie 1 postaci PAH łączą takie same objawy kliniczne, podobny wynik badania hemodynamicznego oraz zbliżony mikroskopowy obraz ściany tętnic płucnych [2, 3].

Nadciśnienie płucne może rozwinąć się także w przebiegu innych chorób przewlekłych. Należą do nich choroby lewego serca (grupa 2), takie jak: lewokomorowa dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa, wady zastawkowe oraz wrodzone/nabyte zaburzenia przepływu przez lewe serce i wrodzone kardiomiopatie. Wśród postaci nadciśnienia płucnego wywołanych przez choroby układu oddechowego i/bądź niedotlenienie (grupa 3) wymienia się przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, śródmiąższową chorobę płuc, obturacyjny bezdech senny, długotrwałe przebywanie na dużych wysokościach oraz wady rozwojowe. Do osobnej, czwartej grupy zalicza się pacjentów z tzw. przewlekłym zakrzepowo-zatorowym nadciśnieniem płucnym (CTEPH), u których do rozwoju PH dochodzi skutek zamknięcia światła tętnicy płucnej przez zakrzep lub zator. Do grupy piątej zakwalifikowano postaci PH o niejasnej przyczynie lub wieloczynnikowym patomechanizmie przebiegającym z udziałem chorób hematologicznych, układowych metabolicznych i innych.

Szczegółową, aktualną klasyfikację nadciśnienia płucnego z podziałem na grupy i kategorie kliniczne można znaleźć między innymi w Europejskich Wytycznych dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia płucnego [3]. Szacuje się, że w Polsce na tętnicze nadciśnienie płucne cierpi około 800 osób, CTEPH – 500, a nadciśnienie płucne w przebiegu chorób układu oddechowego i lewego serca może dotyczyć około 2–3 tys. osób [4]. Przy czym dane dotyczące wykrywalności PH w tej ostatniej grupie mogą być znacznie niedoszacowane. Zapadalność na PAH oscyluje w granicach 3,7/mln/rok, z czego u 35–70 osób rocznie stwierdza się jego postać idiopatyczną [4].

W oparciu o powszechnie znaną klasyfikację czynnościową WHO/NYHA, intensywność objawów choroby zalicza się do jednej z czterech klas. Umożliwia ona ocenę ciężkości objawów związanych z pogarszającą się wydolnością wysiłkową pacjentów i dobór odpowiedniej dla pacjenta terapii. Ma też znaczenie w procesie monitorowania skuteczności zastosowanego leczenia. Klasyfikacja ta uważana jest za jeden z najmocniejszych predyktorów rokowniczych, a pogorszenie klasy czynnościowej wskazuje w stopniu alarmującym na progresję choroby i konieczność modyfikacji dotychczasowego postępowania [5, 6].

Tętnicze nadciśnienie płucne określa się mianem postaci „złośliwej” z uwagi na charakter zmian patologicznych postępujących w naczyniach płucnych. Obejmują one przerost błony środkowej, proliferację i włóknienie błony wewnętrznej, a także powstawanie skrzepin w następstwie przewagi procesów o charakterze prozakrzepowym. Opisane zmiany w PAH mają wieloczynnikową etiologię; dochodzi do dysfunkcji śródbłonna z zaburzeniem równowagi pomiędzy mechanizmami o charakterze wazodylatacyjnym, antymitotycznym i antyproliferacyjnym (tlenek azotu – NO i prostacyklina – PGI<sub>2</sub>), na korzyść działających prozapalnie, mitogennie i wazokonstrykcyjnie: endoteliny 1 (ET-1) oraz tromboksanu A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) [7–9]. Wykazano, że czas, który upływa od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania choroby to około 3 lata. Mediana czasu przeżycia pacjentów nieleczonych, w związku z rozwojem niewydolności prawokomorowej, wynosiła jedynie 2,8 lat i nie różniła się znamienne w przypadku stosowania jedynie terapii nieswoistej [10]. Wyniki późniejszych meta-analiz oraz dane z rejestrów wskazują, że wprowadzenie terapii skojarzonej pozwala na 43% redukcję śmiertelności z przyczyn ogólnych oraz wydłużenie czasu przeżycia do 5 lat u 88%, 76%, 57%, i 27% pacjentów ze zdiagnozowanym PAH i klasą czynnościową WHO/NYHA odpowiednio: I, II, III lub IV [11–12]. Stąd niezwykle istotna dla przebiegu choroby i dalszego rokowania jest szybka diagnostyka oraz wdrożenie odpowiedniej terapii [13].

## ROZPOZNAWANIE I OCENA RYZYKA

Ocena chorego z podejrzeniem PH wymaga przeprowadzenia szeregu badań w celu potwierdzenia rozpoznania, określenia grupy klinicznej oraz oceny zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych. Pojawienie się objawów

choroby i stopień ich nasilenia warunkują zmiany jakie zaszły na naczyniach płucnych. Niestety, z uwagi na brak charakterystycznych symptomów, rozpoznanie jest trudne w początkowym okresie choroby, a sami pacjenci niejednokrotnie zgłaszają się na wizytę już w zaawansowanym stadium schorzenia. Pierwsze, nieswoiste objawy (duszność, omdlenia) są wynikiem zaburzenia funkcji prawej komory serca i zmniejszenia wyrzutu krwi do tętnicy płucnej podczas wysiłku fizycznego. Objawy te początkowo w spoczynku szybko ustępują, stąd mogą być przez pacjentów ignorowane. Z uwagi na swoją nieswoistość, mogą też być mylnie tłumaczone przemęczeniem lub chorobami płuc. Rozwój nadciśnienia płucnego powoduje powstawanie kolejnych uciążliwych dla pacjenta dolegliwości. W następstwie ucisku lewej gałęzi poszerzonej tętnicy płucnej na nerw krtaniowy pojawia się chrypka i suchy kaszel, pęknięcie poszerzonych tętnic oskrzelowych może powodować krwiotłucie, a wskutek niewystarczającej podaży krwi przez tętnicę wieńcową, rozwijają się bóle dławicowe. W dalszych stadiach dochodzi do oziębienia kończyn górnych i dolnych oraz rozwija się charakterystyczna sina barwa warg, uszu, nosa, palców stóp i rąk. Wymienione objawy związane są zmniejszeniem rzutu serca, co skutkuje z kolei gorszym zaopatrzeniem narządów i tkanek w utlenowaną krew. Poszerzenie żył szyjnych, wątroby, obrzęki obwodowe, puchlina brzuszna cechują pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby i wynikają z rozwoju niewyrównanej niewydolności prawokomorowej oraz hiperwolemii [3].

W rozpoznaniu nadciśnienia płucnego pomocny jest algorytm diagnostyczny zawarty w europejskich Wytycznych ESC/ERS. Precyzuje on rodzaj koniecznych do przeprowadzenia badań biochemicznych i inwazyjnych w odniesieniu do poszczególnych postaci klinicznych PH oraz zawiera ocenę zaburzeń czynnościowych i hemodynamicznych. Co ciekawe, rozpoznanie idiopatycznego (samoistnego) PAH ustalane jest przez wykluczenie, więc algorytm ten może być przydatny jako punkt wyjścia w przypadku podejrzenia także innych postaci PH. Wśród procedur diagnostycznych wymienia się między innymi badania elektrokardiograficzne, radiologiczne klatki piersiowej, angiotomografię komputerową z kontrastem lub tomografię komputerową wysokiej rozdzielności (HRCT) i echokardiograficzną arteriografię tętnic płucnych, scyntygram płuc, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej a także morfologię krwi, gazometrię, oznaczenie poziomu NT-pro BNP czy przeciwciał anty-HIV. W celu wykluczenia płucnej etiologii nadciśnienia wykonuje się także badania czynnościowe układu oddechowego (DLCO – pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla). Tym niemniej badaniem niezbędnym do potwierdzenia rozpoznania PAH pozostaje cewnikowanie prawego serca (RHC). Służy ono także ocenie ciężkości zmian hemodynamicznych w procesie monitorowania terapii oraz wazoreaktywności krążenia płucnego, pozwalającego na kwalifikację pacjentów do leczenia wazodylatacyjnego antagonistami wapnia (CCB). RHC, wykonywane w doświadczonych ośrodkach, cechuje się małą częstością powikłań (1,1%) i śmiertelnością (0,05%) [14]. Podczas badania dokonuje się pomiaru takich parametrów

hemodynamicznych, jak: ciśnienie w tętnicy płucnej PAP (skurczowe, rozkurczowe i średnie), ciśnienie w prawym przedsionku i w prawej komorze oraz ciśnienie zaklinowania w tętnicy płucnej. Do określenia stopnia zaawansowania PAH powszechnie przeprowadza się test sześciominutowego marszu (6MWT) i analizę spiroergometryczną (CPET – sercowo-płucny test wysiłkowy).

Parametry otrzymane podczas, opisanych tu skrótowo, badań diagnostycznych służą do oceny ciężkości choroby, stabilności jej przebiegu i rokowania. W ten sposób można zakwalifikować pacjentów do jednej z trzech grup opisanych ryzykiem zgonu w przeciągu jednego roku, tj. grupy ryzyka niskiego (<5%), pośredniego (5–10%) i wysokiego (>10%) oraz ustalić cele terapii [3]. Decyzje terapeutyczne opiera się na wynikach parametrów odzwierciedlających objawy i wydolność fizyczną, a zarazem mających istotną wartość rokowniczą [6]. Przykładowo, kwalifikacji pacjentów do grupy niskiego ryzyka dokonuje się w oparciu o następujące kryteria: brak objawów niewydolności prawej komory i omdleń, I–II klasa czynnościowa WHO/NYHA, wynik testu 6MWT powyżej 440 m, szczytowe pochłanianie tlenu >15 ml/min/kg, stężenie osoczkowe BNP/NT-proBNP prawidłowe lub bliskie normy (<50/300 ng/ml), ciśnienie w prawym przedsionku <8 mmHg a pojemność minutowa CI  $\geq 2,5$  l/min/m<sup>2</sup>. Jak już wspomniano powyższe kryteria stanowią także cele farmakoterapii. Są one adresowane do pacjentów z idiopatycznym PAH, jakkolwiek wykorzystane parametry są pomocne w ustalaniu celów terapii także innych postaci klinicznych schorzenia. Wytyczne zalecają regularną ocenę pacjentów z PAH w ośrodkach referencyjnych. Zwracają uwagę na kompleksowość takiej oceny z uwagi na brak jednego parametru (zmiennej), który definiowałby chorego pod względem diagnostycznym i prognostycznym. Ponadto, nierzadko pacjenci mogą cechować się występowaniem pewnych zmiennych na różnym poziomie ryzyka. U chorych z PAH zaleca się osiągnięcie/utrzymanie profilu niskiego ryzyka będącego wyznacznikiem skuteczności zastosowanego leczenia oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji. Profil niskiego ryzyka określa I/II klasa czynnościowa WHO/NYHA wraz z dobrą wydolnością wysiłkową i prawidłową/bliską normy funkcją prawej komory [15]. Stąd, o ile nie wszystkie parametry muszą podlegać ocenie podczas wizyty kontrolnej, eksperci rekomendują określenie każdorazowo klasy czynnościowej, co najmniej jeden pomiar wydolności fizycznej (np. 6MWD, CPET) oraz ocenę funkcji prawej komory (np. BNP/NT-proBNP, badanie echokardiograficzne). Należy zwrócić uwagę, czy nastąpiło pogorszenie kliniczne od ostatniej kontroli; czym jest spowodowane (progresja PH, choroba towarzysząca); ocenić funkcję prawej komory oraz w rezultacie – określić czy pacjent spełnia kryteria niskiego ryzyka. Opisane zmienne i wartości graniczne są w większości poparte opiniami ekspertów i same wytyczne zalecają rozważenie w ich wykorzystaniu do podejmowania indywidualnych decyzji terapeutycznych [3, 15]. Podejmowane są próby stworzenia uniwersalnego i prostego narzędzia, które pozwoliłoby na ocenę takiego ryzyka pacjentów z PAH w codziennej praktyce klinicznej.

Przykładowo, w oparciu o dane z amerykańskiego rejestru REVEAL zdefiniowano i zwalidowano wskaźniki przeżycia w populacji chorych z PAH, a na podstawie otrzymanego równania prognostycznego opracowano kartę *PAH Risk Score*. Uwzględnia ona postać kliniczną (CTD-PAH, PoPH lub HPAH), zmienne demograficzne (wiek) i choroby towarzyszące (niewydolność nerek), klasę WHO/NYHA (I, III lub IV), wybrane parametry hemodynamiczne (SBP, HR), parametr wydolności fizycznej (6MWT), wskaźnik biochemiczny (BNP), wynik badania czynnościowego płuc (DLCO), oceny echokardiograficznej, oraz cewnikowania prawej komory serca (mPAP, PVR) i pozwala na prognozę przeżycia chorych ze świeżo zdiagnozowanym PAH w ciągu pierwszych 12 miesięcy [16].

## POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Stosowana farmakoterapia ma na celu zahamowanie postępu choroby, zmniejszenie towarzyszących jej dolegliwości i zapobieganie pojawianiu się nowych objawów niewydolności prawokomorowej. Jej nadrzędnym celem jest poprawa jakości i komfortu życia pacjenta oraz jego stanu klinicznego. W zależności od postaci klinicznej PAH leczenie obejmuje: terapię standardową (nieswoistą), terapię celowaną (swoistą) oraz postępowanie interwencyjne [17].

Punkty uchwytu dla leków stosowanych w ramach farmakoterapii celowanej stanowią szlaki ulegające zaburzeniu w przebiegu PAH, związane z endoteliną, prostacykliną i tlenkiem azotu. Efektem ich działania są np. poprawa funkcji śródbłonna tętnic płucnych, zmniejszenie oporów płucnych i ograniczenie przerostu prawej komory. Skutkuje to zmniejszeniem objawów klinicznych, poprawą wydolności wysiłkowej i parametrów hemodynamicznych oraz zmniejszeniem częstości zaostrzeń choroby. Leki te nie zapewniają długotrwałej normalizacji powstałych oporów płucnych i nie pozwalają na pełne wyleczenie. Tym niemniej, jak wcześniej wspomniano, wdrożenie terapii celowanej przyniosło zarówno znaczną poprawę przeżywalności pacjentów, jak i zmniejszenie liczby hospitalizacji [17].

W leczeniu swoistym wykorzystuje się obecnie pięć grup terapeutycznych. Są to prostacyklina i jej analogi (PGI<sub>2</sub>), antagoniści receptora endotelinowego (ERA), inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE-5i), a także wprowadzone do leczenia w ostatnich dwóch latach stymulator cykazy guanylowej i agonista receptora dla prostacykliny. W tabeli I przedstawiono wykaz dostępnych w Polsce preparatów posiadających zarejestrowane wskazanie w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego z uwzględnieniem postaci, dróg podania oraz daty pierwszego wprowadzenia do obrotu na terenie RP. Stosowanie ww. leków określają ściśle algorytmy terapeutyczne opracowane, zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*, przez międzynarodową grupę ekspertów na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych. W algorytmach tych uwzględniono w m.in. definicje odpowiedzi klinicznej (np. klasa czynnościowa WHO/NYHA, wybrane parametry diagnostyczne) na poszczególne metody leczenia (np. wybrane leki celowane w monoterapii

lub terapii skojarzonej), metody leczenia zachowawczego oraz siłę zaleceń i poziom ich wiarygodności. Precyzują one także warunki zastosowania i monitorowania odpowiedzi na leczenie działającymi wazodylatacyjnie antagonistami wapnia – CCB (amlodypina, nifedypina, diltiazem) przed wdrożeniem właściwej terapii celowanej [3, 18]. Ta ostatnia powinna być zastosowana u pacjentów z ujemnym testem wazoreaktywności bądź z dodatnią reakcją na podanie leku wazodylatacyjnego ale bez odpowiedniej odpowiedzi klinicznej na leczenie. U chorych z niskim lub pośrednim ryzykiem (II-III klasa WHO/NYHA) zaleca się wdrożenie monoterapii. W odniesieniu do powyższych grup ryzyka wytyczne rekomendują już początkową terapię skojarzoną opartą na preparatach doustnych. Początkowa terapia skojarzona, obejmująca prostacyklinę – epoprostenol (i.v.) i jej analogi, powinna być zastosowana u pacjentów z ryzykiem wysokim (śmiertelność >10%/rok; IV klasa WHO/NYHA). Takie podejście do terapii skojarzonej uzasadnione jest wysoką śmiertelnością w PAH, zbliżoną do odsetka zgonów w wielu chorobach nowotworowych, oraz faktem, że w chorobach nowotworowych oraz ciężkich chorobach sercowo-naczyniowych stosuje się początkową terapię skojarzoną. Niewystarczająca odpowiedź kliniczna stanowi wskazanie do zastosowania terapii sekwencyjnej. Wówczas do monoterapii jest dodawany drugi lek, a w przypadku niewystarczających efektów klinicznych lub w przypadku pogorszenia – jest dodawany kolejny lek do uzyskania sekwencyjnej potrójnej terapii skojarzonej. Dotyczy to pacjentów zakwalifikowanych do II-IV klasy czynnościowej [3]. Według danych z rejestrów wdrożenie u pacjentów ze świeżo rozpoznanym PAH w III/IV klasie WHO/NYHA trójkowej terapii początkowej epoprostenolem (i.v.), bozentanem i syldenafilem pozwoliło na uzyskanie przeżycia rocznego, 2- i 3-letniego odpowiednio na poziomie 75%, 60% i 49% [15].

Brak wystarczającej odpowiedzi klinicznej na początkową monoterapię lub na wstępną terapię skojarzoną, zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, powinien stanowić o kwalifikacji do przeszczepienia płuc. Zbyt późna kwalifikacja pacjenta w połączeniu z długim czasem oczekiwania może pogarszać rokowanie. Zwraca się uwagę między innymi na uszkodzenia narządowe będące następstwem długotrwałego nadciśnienia żylnego oraz obniżonego rzutu serca, które mogą pogarszać rokowanie po przeszczepie [19]. Ostatnie dane wskazują, że zabieg transplantacji może poprawić przeżywalność pacjentów do 52–75% w ciągu 5 lat i do 45–66% w ciągu 10 lat [3]. Obecnie przeważają zabiegi transplantacyjne obu płuc, a w przypadku chorych z zespołem Eisenmengera – serca i płuc [3]. Według danych z rejestrów roczne, 5-letnie, 10-letnie i 15-letnie przeżycie chorych poddanych przeszczepowi płuca i serca wynosiło odpowiednio 70%, 50%, 39% i 26% oraz nie różniło się znacząco od czasów przeżycia chorych z przeszczepem obydwu płuc: 79%, 52%, 43% i 30% [20]. W Polsce takie zabiegi wykonuje się w dwóch ośrodkach: Klinice Kardiochirurgii i Transplantologii Śląskiego Centrum Chorób Serca w Zabrzu oraz w Klinice Chirurgii Klatki Piersiowej i Transplantacji w Szczecinie.



Opisane wyżej algorytmy terapeutyczne dotyczą postępowania w przypadku różnych postaci tętniczego nadciśnienia płucnego: PAH idiopatycznego, dziedzicznego, wywołanego przez leki i toksyny, związanego z wrodzonymi wadami serca oraz w przebiegu chorób tkanki łącznej. W tym przypadku skuteczność stosowania leków celowanych jest poparta wynikami randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Dla pozostałych podgrup PAH siła zaleceń i ich poziom wiarygodności są mniejsze. Ponadto w przebiegu innych niż iPAH postaci klinicznych leczenie może być bardziej złożone. Przykładowo pacjenci z CTD-PAH otrzymują dodatkowo leki immunosupresyjne, glikokortykoidy i cyklofosfamid, a długoterminową, korzystną odpowiedź na CCB u chorych z zachowaną reaktywnością naczyń obserwuje się rzadziej niż w iPAH [21]. Dodatkowo osiągnięcie zakładanej efektywności i bezpieczeństwa leków celowanych w PAH może utrudniać ryzyko pojawienia się interakcji lekowych. Należy zwrócić uwagę np. na przeciwwskazanie do skojarzenia bozentanu z niektórymi lekami immunosupresyjnymi, przeciwgrzybicznymi i przeciwcukrzycowymi, a także łącznego stosowania inhibitorów PDE-5, riocyguatu i azotanów.

Poza wyżej opisanymi lekami, pacjenci mogą otrzymywać tzw. farmakoterapię uzupełniającą. Leki te działają nieswoiście, stąd nie wpływają na poprawę przeżywalności chorych, ale łagodzą objawy choroby. Należą do nich: doustne leki przeciwzakrzepowe (acenokumarol, warfaryna) – zmniejszające ryzyko powstawania zakrzepów; diuretyki (spironolakton, furosemid, hydrochlorotiazyd) – niwelujące objawy niewydolności prawokomorowej oraz digoksyna – stosowana u chorych ze współistniejącą tachykardią i nadkomorowymi zaburzeniami rytmu. W ramach postępowania uzupełniającego wymienia się także tlenoterapię [3]. Tlenoterapia jest stosowana u niektórych pacjentów, w celu wysycenia krwi tętniczej tlenem powyżej 90%. Pacjenci z chorobami układu oddechowego (np. POChP), którzy stosują tlenoterapię bierną lub wentylację mechaniczną z tlenoterapią z powodu niewydolności oddychania w przebiegu leczenia uzyskują częściową redukcję ciśnienia w tętnicy płucnej. Tlenoterapia w tej grupie chorych wydłuża życie. Z kolei pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddychania leczeni z zastosowaniem tlenoterapii biernej niewłaściwie prowadzonej są zagrożeni hiperkapnią, która w skrajnych sytuacjach może manifestować się śpiączką hiperkapniczną będącą stanem zagrożenia życia.

Decyzję o zastosowaniu terapii uzupełniającej także podejmuje się w oparciu o odpowiednie algorytmy. Podobnie jak w przypadku terapii celowanej, zachodzi niejednokrotnie konieczność dodatkowego monitorowania leczenia uzupełniającego celem zmniejszenia ryzyka pojawienia się działań niepożądanych czy też interakcji lekowych. Przykładowo chorzy otrzymujący terapię przeciwzakrzepową mają zalecone monitorowanie wskaźnika INR. Należy także pamiętać o wysokim ryzyku krwawienia wskutek przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, antyagregacyjnych czy picia alkoholu. Z kolei w przypadku terapii diuretykami, w związku z ryzykiem hipo/hiperkaliemii,

zaleca się monitorowanie poziomu potasu oraz niestosowanie, bez konsultacji z lekarzem prowadzącym, terapii PH, preparatów mogących dodatkowo wpływać na gospodarkę sodowo-potasową (np. preparaty przeczyszczające). Pomimo postępu w leczeniu farmakologicznym tętniczego nadciśnienia płucnego, jaki dokonał się w ostatnich dwóch dekadach, nie zawsze wdrożona terapia przynosi zadowalającą skuteczność, co wymaga zastosowania metod interwencyjnych, jak septostomia przedsionkowa i wspomniany wyżej przeszczep płuc/serca. Warunki kwalifikacji pacjentów do wyżej wymienionych zabiegów precyzują międzynarodowe wytyczne.

Omówiony w skrócie algorytm terapeutyczny nie ma zastosowania do innych grup klinicznych, w szczególności grupy 2. i grupy 3. I tak postępowanie terapeutyczne skierowane do osób z PH w przebiegu chorób serca lewego powinno mieć na celu optymalne leczenie choroby podstawowej. Nadciśnienie płucne nie jest przeciwwskazaniem do żadnego leku stosowanego w niewydolności serca, ale nie ma także obecnie swoistej terapii PH adresowanej do tej grupy chorych [22]. U chorych z PH w przebiegu chorób płuc także zaleca się optymalne leczenie choroby podstawowej, w tym długoterminową tlenoterapię u pacjentów z przewlekłą hipoksemią. Nie zaleca się jednak podawania leków swoistych dla PAH [23, 24]. Chorzy z CTEPH (grupa 4) powinni być leczeni przeciwzakrzepowo do końca życia, z zachowaniem kontroli INR. Leczeniem z wyboru jest zabieg endarterektomii tętnic płucnych. Pozwala on na usunięcie materiału zakrzepowozatorowego z tętnic płucnych wraz z błoną wewnętrzną naczyń i przywrócenie swobodnego przepływu krwi przez krążenie płucne bez spotykanego wcześniej oporu. Farmakoterapia swoista dla PAH (riocyguat, inne leki celowane – *off label*) może być wskazana u wybranych chorych z CTEPH, np. niekwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego endarterektomii płucnej, lub z tzw. resztkowym PH po zabiegu [25, 26].

## PROGRAM LEKOWY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA

Z uwagi na bardzo wysokie koszty terapii, większość leków dostępnych w ramach farmakoterapii celowanej PAH objętych jest obecnie Programem Lekowym Narodowego Funduszu Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe>) [27]. Ma on na celu wydłużenie czasu przeżycia chorych, poprawę ich wydolności wysiłkowej, zredukowanie duszności oraz poprawę jakości życia. Program jest adresowany do pacjentów w II–IV klasie czynnościowej WHO/NYHA cierpiących na ściśle określone postaci nadciśnienia płucnego, tj.: iPAH, HPAH, CTD-PAH oraz tętnicze nadciśnienie płucne związane z wrodzoną wadą serca (zespół Eisenmengera). Kryteria włączenia do Programu Lekowego obejmują także występowanie chorób współistniejących (np. niewydolność wątroby, nerek, przebyty zawał mięśnia sercowego, udar mózgu), czy kwestię przyjmowania innych leków stwarzających ryzyko istotnych interakcji lekowych. Ich spełnienie



**Tabela I.** Wykaz dostępnych w Polsce preparatów posiadających zarejestrowane wskazanie w terapii tętniczego nadciśnienia płucnego.

Grupa terapeutyczna	Nazwa substancji czynnej	Preparat	Postać	Droga podania	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w RP	Zarejestrowane wskazanie z uwzględnieniem klasy czynnościowej WHO/NYHA
Antagoniści receptora endoteliny	Bozentan	Tracleer (62,5; 125 mg) Tracleer (32 mg) <sup>z</sup>	Tabletki powlekane	Doustna	2002	PAH (iPAH; HPAH <sup>1</sup> ; CTD-PAH; CHD-PAH <sup>1</sup> ) II-III
	Sitaksentan	Stayveer (62,5; 125 mg)			2013	
	Ambrisentan	Thelin (100 mg)			2007(2011w)	
	Macytentan	Volibris (5; 10 mg) Opsumit ▼ (10 mg)			2008 2013	
Prostacyklina i jej analogi	Iloprost	Ventavis (10; 20 mcg/ml)	Roztwór do nebulizacji	Wziwna	2003	PAH (iPAH) III
	Treprostynil	Remodulin (1; 2,5; 5; 10 mg/ml)	Roztwór do infuzji	Podskórna	2007	PAH (iPAH; HPAH) III
	Epoprostenol	Veletri (0,5; 1; 5 mg)	Proszek do sporządzania Roztworu do infuzji	Dożylna	2013	PAH (iPAH; CHD-PAH CTD-PAH) III-IV
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5	Sildenafil	Revatio (0,8 mg/ml) Revatio (10 mg/ml)	Roztwór do wstrzykiwań Proszek do sporządzania Zawiesiny doustnej	Dożylna Doustna	2005	PAH (iPAH;CTD-PAH) II-III
	Tadalafil	Revatio (20 mg) Adcirca (20 mg)	Tabletki powlekane Tabletki powlekane	Doustna Doustna	2008	
Stymulator cykazy guanylowej	Riocyguat	Adempas▼ (0,5; 1; 1,5; 2; 2,5 mg)	Tabletki powlekane	Doustna	2014	CTEPH II-III PAH (iPAH; HPAH; CTD-PAH) II-III
Agonista rec. prostacykliny	Seleksypag	Upravi▼ (0,2;0,4;0,6;0,8;1;1,2;1,4; 1,6 mg)	Tabletki powlekane	Doustna	2016	PAH (iPAH; HPAH; CTD-PAH; CHD-PAH) II-III

▼ – dodatkowe monitorowanie działań niepożądanych celem szybkiej identyfikacji nowych informacji o bezpieczeństwie (Dyrektywa 2001/83/EC); w – wycofane z obrotu decyzją Europejskiej Agencji Leków; z – tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej; 1 – dotyczy preparatów: Volibris; Opsumit; Tracleer; Stayveer; PAH – tętnicze nadciśnienie płucne; CHD-PAH – PAH związane z wrodzoną wadą serca; CTD-PAH – PAH związane z chorobami tkanki łącznej; CTEPH – przewlekłe zakrzepowo-zatorowe nadciśnienie płucne; HPAH – dziedziczne PAH; iPAH – idiopatyczne PAH. Stan z dnia 6 kwietnia 2016.

pozwala na zakwalifikowanie do Programu, dzięki czemu pacjenci mogą otrzymywać leki ze 100% refundacją. Programy lekowe wymagają dobrej współpracy pomiędzy pacjentem i lekarzem prowadzącym oraz systematycznych wizyt kontrolnych w ośrodku prowadzącym. Służą one ocenie stanu klinicznego pacjenta, odpowiedzi na stosowane leczenie i ryzyka możliwych skutków ubocznych terapii. W podjęciu decyzji o modyfikacji terapii pomocne są także wyniki badań dodatkowych. Te ostatnie pochodzą zarówno z badań nieinwazyjnych (np. 6MWT, oznaczenie NT-pro-BNP, badanie echokardiograficzne), jak i inwazyjnych badań hemodynamicznych (cewnikowanie prawego serca, testy wazodylatacyjne), które są przeprowadzane podczas kwalifikacji chorego do Programu oraz w czasie jego trwania. Rodzaj badań, częstotliwość ich wykonywania są ściśle określone przez NFZ, a brak współpracy pacjenta może skutkować wyłączeniem z Programu. Badania kontrolne wykonuje się z reguły co 3–6 miesięcy, a także dodatkowo w przypadku pogorszenia stanu zdrowia pacjenta [28].

Obecnie prowadzi się starania mające na celu poszerzenie kryteriów kwalifikacji do Programu lekowego o inne postaci nadciśnienia płucnego, kolejne leki oraz więcej możliwości terapii skojarzonej, początkowej jak i sekwencyjnej, dwu- i trójkowej. Jak przedstawiono w tabeli II, w Polsce dostępnych jest osiem substancji czynnych, w tym od

niedawna epoprostenol w infuzji dożylną. I tak, w II klasie WHO/NYHA Program gwarantuje jedynie refundację monoterapii sildenafiliem (PDE-5i), podczas gdy międzynarodowe rekomendacje przypisują klasę zaleceń I oraz poziom wiarygodności danych A również dla bozentanu i ambrisentanu (ERA). W ramach Programu nie jest możliwe zastosowanie w powyższej klasie czynnościowej początkowej lub sekwencyjnej terapii skojarzonej. W przypadku chorych w III klasie WHO/NYHA Program gwarantuje dostępność do leczenia PDE-5i (sildenafil, tadalafil), ERA (ambrisentan, bozentan) oraz PGI<sub>2</sub> (epoprostenol, treprostynil); brak jest w Programie między innymi macytentanu i seleksypagu. W Polsce dla pacjentów w klasie III nie jest dostępna skojarzona terapia początkowa. Z terapii sekwencyjnej gwarantowane są jedynie połączenia dwulekowe sildenafilu z PGI<sub>2</sub> (iloprost, treprostynil, epoprostenol) lub z ERA (bozentan, macytentan) – klasa III-IV WHO/NYHA. Z kolei według międzynarodowych wytycznych należy rozważyć także inne kombinacje leków celowanych (II klasa zaleceń), np.: seleksypagu z ERA i/lub PDE-5i bądź połączenia bozentanu z iloprostem wziewnym, epoprostenolem lub tadalafillem. W ramach skojarzonej terapii początkowej Programem gwarantuje wybrane połączenia dwulekowe sildenafilu z bozentanem, epoprostenolem lub iloprostem, podczas gdy wytyczne

**Tabela II.** Programy lekowe Narodowego Funduszu Zdrowia – leczenie nadciśnienia płucnego osób dorosłych [27]

Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego (ICD-10 I27, I27.0)		
Załącznik B.31	Leczenie I rzutu	Leczenie II rzutu
Bozentan	<u>Stopień zaawansowania choroby:</u> <b>III WHO/NYHA</b>	Nieskuteczna monoterapia inną substancją czynną w ramach PL-PAH lub <b>IV WHO/NYHA</b> w chwili rozpoznania choroby lub nastąpiło pogorszenie do <b>III/IV-WHO/NYHA</b> , mimo dotychczasowego leczenia
Iloprost		
Treprostynil		Nieskuteczne leczenie I rzutu lub <b>IV WHO/NYHA</b> w chwili rozpoznania choroby lub progresja choroby u pacjentów leczonych w I rzucie syldenafilem <sup>1</sup>
Iloprost i syldenafil	<b>IV WHO/NYHA</b> w chwili rozpoznania choroby	
Ambrisentan		Nieskuteczne leczenie I rzutu lub II rzutu innymi substancjami PL-PAH lub niezadowalające wyniki dotychczasowej terapii II rzutu lub utrzymywanie się klasy <b>III WHO/NYHA</b>
Tadalafil	<u>Stopień zaawansowania choroby:</u> <b>III WHO/NYHA</b>	Nieskuteczna terapia początkowa syldenafilem albo tadalafil, albo bozentanem
Syldenafil <sup>2</sup>		
Leczenie Tętniczego Nadciśnienia Płucnego Sildenafilem, Epoprostenolem i Macytentanem (ICD-10 I27, I27.0)		
Załącznik B.68	Leczenie I rzutu - monoterapia	Leczenie w skojarzeniu z inną substancją czynną w ramach PL-PAH <sup>3</sup>
Syldenafil	<u>Stopień zaawansowania choroby:</u> <b>II-III WHO/NYHA</b> lub <b>I-WHO/NYHA</b> , jeżeli do ukończenia 18 r.ż. pacjent był skutecznie leczony syldenafilem lub innym inhibitorem PDE-5 – z wyłączeniem pacjentów z zespołem Eisenmengera, lub <b>III-WHO/NYHA</b> z zespołem Eisenmengera w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności leczenia bozentanem;	Nieskuteczna monoterapia jakąkolwiek substancją czynną w ramach PR-PAH <b>IV WHO/NYHA</b> w momencie rozpoznania choroby lub nastąpiło pogorszenie do <b>III lub IV-WHO</b> pomimo dotychczasowego leczenia
Epoprostenol	<u>Stopień zaawansowania choroby:</u> <b>IV WHO/NYHA</b> w momencie rozpoznania choroby lub pomimo jej dotychczasowego leczenia; nieskuteczne leczenie I rzutu; nieskuteczne lub źle tolerowane leczenie jednym ze schematów lekowych w ramach II rzutu lub terapii skojarzonej; <b>III –WHO/NYHA</b>	
Macytentan i syldenafil	<u>Stopień zaawansowania choroby:</u> <b>III WHO/NYHA</b> ; nieskuteczna terapia początkowa syldenafilem albo tadalafil, albo bozentanem	
Leczenie Przewlekłego Zakrzepowo-Zatorowego Nadciśnienia Płucnego CTEPH (ICD-10 I27, I27.0 i/ lub I26)		
Załącznik B.74	<u>stopień zaawansowania choroby:</u> <b>II-III WHO/NYHA</b>	
Riociguat		

PL-PAH – program lekowy dotyczący leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego; 1 – dotyczy leczenia skojarzonego iloprost+syldenafil; 2 – może być stosowany zamiennie z tadalafil; 3 – w przypadku gdy substancja jest stosowana łącznie z inną substancją czynną w ramach terapii skojarzonej, finansowanie zastosowania tej substancji odbywa się w ramach odpowiedniego PL-PAH.

rekomendują także terapię ambrisentanem z tadalafil, bozentanem z epoprostenolem, innych ERA z innymi PGI<sub>2</sub>, a z połączeń trójkowych: bozentan z syldenafilem i epoprostenolem [3, 27]. Jak wcześniej wspomniano, w Polsce nie są dostępne połączenia trójkowe, podczas gdy wytyczne ESC rekomendują wdrożenie takiej terapii w przypadku niewystarczających efektów klinicznych bądź w przypadku pogorszenia. Ostatnio Programem Lekowym został objęty riociguat, ze wskazaniem do leczenia nieoperowalnego lub

przetrwalego – po leczeniu chirurgicznym – przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego. Tym niemniej, należy podkreślić, że już dotychczasowe wysiłki podejmowane w kwestii refundacji terapii PAH przyniosły znaczne efekty; do niedawna możliwa była refundacja leków stosowanych w zaawansowanych stadiach choroby (tj. III i IV WHO/NYHA), a z terapii skojarzonej dla pacjentów w Programie dostępna była jedynie kombinacja iloprostu z syldenafilem (Tab. II).

W tabeli II podano dla uproszczenia jedynie ogólne kryteria kwalifikacji obejmujące klasyfikację czynnościową chorego oraz przebieg dotychczasowego leczenia. Szczegółowe, aktualnie obowiązujące zasady Programów Lekowych NFZ są dostępne na stronach Ministerstwa Zdrowia. Według danych pochodzących z polskich rejestrów na rok 2015 pacjenci objęci opisanym Programem otrzymują głównie następujące preparaty: syldenaflu (316 osób); bozentanu (291); treprostynilu (100) i iloprostu (59). Ponadto opisuje się 116 przypadków stosowania syldenaflu poza zarejestrowanym wskazaniem (*off label*) [4].

## ZALECENIA OGÓLNE I POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

W procesie terapii PH równie ważne jest przestrzeganie zaleceń ogólnych. Poświęca się im wiele miejsca zarówno w międzynarodowych wytycznych, jak i materiałach edukacyjnych dla pacjentów i ich opiekunów. Postępowanie nefarmakologiczne obejmuje ograniczenie nadmiernej aktywności fizycznej. Chorzy powinni unikać zbyt wielkiego wysiłku, ale z drugiej strony pacjenci w słabej kondycji fizycznej mogą brać udział w programach rehabilitacji wysiłkowej [28]. Z uwagi na większą podatność zwraca się uwagę na zapobieganie występowaniu infekcji dróg oddechowych, a w kontekście podróży samolotem – na unikanie przebywania na dużych wysokościach. Należy bezwzględnie unikać palenia czynnego i biernego oraz spożywania alkoholu. Pacjenci powinni też regularnie kontrolować masę ciała. Zaleca się pilny kontakt z lekarzem jeśli masa ciała wzrosnie nagle o 3 kg i więcej, pojawią się obrzęki kończyn dolnych lub nasilą się duszności. Równie ważne kwestie dotyczą stosowania leków przez chorych z PH. Zamiana bądź odstawienie zaordynowanych leków oraz zmiana ich dawkowania nie jest możliwa bez konsultacji z lekarzem prowadzącym terapię PH. Jedynie za jego wiedzą możliwe jest też dołączenie innych leków, zarówno tych z listy Rx jak i dostępnych w ramach sprzedaży odręcznej. Ponadto, chorzy muszą pamiętać o zabieraniu wszystkich leków, a także kart informacyjnych choroby na czas podróży.

W dostępnych materiałach podejmuje się także kwestię ryzyka związanego z zaiscieniem w ciążę. Kobietom w wieku rozrodczym cierpiącym na PAH zaleca się stosowanie skutecznych i bezpiecznych metod antykoncepcji. Badania wskazują, że ciąża i połóg wiąże się z 50% ryzykiem zgonu i niską szansą przeżycia ciąży przez płód. Co więcej, niektóre z leków stosowanych w ramach terapii celowanej mają działanie teratogenne. W razie decyzji o utrzymaniu ciąży, pacjentka powinna pozostawać pod szczególną opieką specjalistycznego zespołu składającego się z kardiologa, pulmonologa, anestezjologa, ginekologa i psychologa [3, 29].

Równie wiele miejsca poświęca się potrzebie wsparcia psychospołecznego. U wielu chorych rozwijają się zespół lękowy i depresja. Upośledzają one jakość życia i wymagają konsultacji z psychologiem lub psychiatrą. Jak podkreślają eksperci, chorzy z PH u schyłku życia mogą wymagać częstej oceny różnych potrzeb, dokonywanej przez wielospecjalistyczny zespół, w tym specjalisty opieki

paliatywnej. Zwraca się uwagę na opanowanie objawów poprzez zalecanie niezbędnych leków przy jednoczesnym unikaniu polipragmazji. Ogromne znaczenie ma wsparcie psychologiczne, społeczne i duchowe w pełni świadomego chorego i jego bliskich [30].

## GRUPY WSPARCIA I OŚRODKI EKSPERCKIE

Poza wielodyscyplinarnym zespołem leczącym, ważną rolę odgrywają grupy wsparcia; podkreśla się korzyści z uczestniczenia w takich grupach. Formalną kontynuację Grupy Wsparcia dla Chorych na Nadciśnienie Płucne i ich rodzin stanowi Polskie Stowarzyszenie Osób z Nadciśnieniem Płucnym i Ich Przyjaciół. Stowarzyszenie jest członkiem Europejskiego Stowarzyszenia Nadciśnienia Płucnego (PHA Europe), które zrzesza blisko 40 organizacji z ponad 30 krajów. Polskie Stowarzyszenie powstało w 2007 roku i gromadzi chorych, ich bliskich, opiekunów, rodziny oraz tych, którzy chcą wspierać jego działania.

Zgodnie ze Statutem, wśród celów Stowarzyszenia znajdują się między innymi: jednoczenie osób chorych na PH i ich rodzin oraz zwiększenie ich uczestnictwa w życiu społecznym i zawodowym. Wymienia się także: kontaktowanie ze sobą członków i organizowanie pomocy członkowskiej czy też udzielanie informacji, pomocy prawnej, socjalno-bytowej oraz współdziałanie w organizowaniu działalności społecznej. Należy podkreślić, że Stowarzyszenie efektywnie współpracuje z Ministrem Zdrowia, Narodowym Funduszem Zdrowia oraz Polskim Towarzystwem Kardiologicznym w pracach nad modelem leczenia, określeniu zasad dostępności do świadczeń zdrowotnych oraz cen leków. Realizując cel, którym jest podnoszenie wiedzy o nadciśnieniu płucnym, Stowarzyszenie podejmuje liczne działania edukacyjne, uczestniczy w międzynarodowych projektach oraz prowadzi konferencje dla chorych, pracowników służby zdrowia, jak i wszystkich zainteresowanych. Uruchomiono pomoc pacjenta, umożliwiającą kontakt każdemu, kto chce uzyskać informacje na temat choroby. Na stronach Stowarzyszenia ([www.phapolska.org](http://www.phapolska.org)) można znaleźć szereg przydatnych informacji dotyczących choroby wraz z materiałami edukacyjnymi dla pacjentów i ich opiekunów, a także adresy placówek ZOZ, w których prowadzi się specjalistyczne leczenie nadciśnienia płucnego [31]. Obecnie są to 23 ośrodki referencyjne dla osób dorosłych i 9 – dla dzieci, a według dostępnych danych najwięcej pacjentów prowadzi ośrodki w Krakowie (Szpital im. Jana Pawła II, Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń), Otwocku (Europejskie Centrum Zdrowia, Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych), Warszawie (Instytut Kariologii, Klinika Wad Wrodzonych Serca) i w Łodzi (Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Kardiologii) [4]. W tych ośrodkach, dzięki zespołowi wielospecjalistycznego i zapleczu aparaturowemu, dokonuje się oceny i badania wszystkich przypadków PH. Prowadzi się rutynowe postępowanie u wybranych chorych, obejmujące farmakoterapię swoistą dla PAH, współpracuje z innymi zakładami opieki zdrowotnej, prowadzi audyty i działalność edukacyjną oraz uczestniczy w badaniach klinicznych [3].



## PODSUMOWANIE

Znaczący postęp w leczeniu nadciśnienia płucnego, jaki dokonał się w ostatnich latach, pozwala na lepsze poznania etiologii i patogenezę schorzenia oraz udoskonalanie zalecanych algorytmów diagnostycznych i terapeutycznych. Istotny jest też sam udział chorego i jego bliskich. Ważna jest świadomość braku specyficznych objawów, które w miarę rozwoju choroby i przy braku odpowiedniego leczenia, przybierają na sile, pogarszając jakość życia chorego i dalsze rokowanie. Zwraca się uwagę na konieczność stosowania się do zaleceń ogólnych i szczegółowych wytycznych terapii. Istotne jest także zapewnienie dostępu do wysokospecjalistycznej opieki w ośrodkach referencyjnych oraz wsparcie psychologiczne i środowiskowe, czemu powinna towarzyszyć rosnąca wiedza i świadomość społeczna.

Praca finansowana: 503/3-011-02/503-31-002

## PIŚMIENNICTWO

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D42–D50.
2. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34–D41.
3. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119.
4. Kurzyńska M. Epidemiologia i leczenie nadciśnienia płucnego w Polsce AD 2015. [http://www.ptkardio.pl/Epidemiologia\\_i\\_leczenie\\_nadciśnienia\\_płucnego\\_w\\_Polsce\\_AD\\_2015-2485](http://www.ptkardio.pl/Epidemiologia_i_leczenie_nadciśnienia_płucnego_w_Polsce_AD_2015-2485) (05.05.2016)
5. Nickel N, Golpon H, Greer M et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012;39(3):589–596.
6. Barst RJ, Chung L, Zamanian RT et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013;144(1):160–168.
7. Humbert M, Morrell NW, Stenmark KR et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(12 Suppl):13S–14S.
8. Rabinovitch M. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* 2012;122(12):4306–4313.
9. Sitbon O, Morrell N. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):321–327.
10. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343–9.
11. Galiè N, Manes A, Negro L et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(4):394–403.
12. Farber HW, Miller DP, Poms AD et al. Five-Year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest.* 2015;148(4):1043–1054.
13. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1219–1263.
14. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(12):2546–2552.
15. Raina A, Humbert M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016;25(142):390–398.
16. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012;141(2):354–362.
17. Galiè N, Corris PA, Frost A et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D60–72.
18. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105–3111.
19. Fadel E, Mercier O, Mussot S et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(3):277–284.
20. Wojarski J, Żegleń S, Przybylski R et al. Niewydolność serca i płuc, transplantologia Wdrożenie pierwszego w Polsce programu transplantacji płuc szansą na uratowanie chorych z trwałym i nieodwracalnym uszkodzeniem tego narządu. *Kardiochir Torakochi.* 2008;5(2):63–170.
21. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005;52(12):3792–3800.
22. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin.* 2012;8(3):447–459.
23. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131(4):493–498.
24. Blanco I, Santos S, Gea J et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J.* 2013;42(4):982–992.
25. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D92–D99.
26. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2013;369(4):319–329.
27. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz.Urz.Min.Zdr.* 2016; poz. 133.
28. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34(3):669–675.
29. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest.* 2013;143(5):1330–1336.
30. Guillemin L, Armstrong I, Aldrichetti R et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):535–542.
31. <http://www.phapolska.org> (05.05.2016)

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Magdalena Jasińska-Stroschein**

Zakład Biofarmacji, Katedra Biofarmacji Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź  
e-mail: magdalena.jasinska-stroschein@umed.lodz.pl

**Nadesłano:** 15.09.2016

**Zaakceptowano:** 15.02.2017



## TESTOWANIE W KIERUNKU HIV W POLSCE

### GUIDELINES FOR HIV TESTING IN POLAND

Małgorzata Łucja Janczarek<sup>1</sup>, Anna Grzeszczuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> KLINIKA ALERGOLOGII I CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH UNIwersytecki Szpital Kliniczny, Białystok, Polska

<sup>2</sup> KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH I HEPATOLOGII, UNIwersytet Medyczny Białystok, Polska

#### STRESZCZENIE

Uwzględnianie choroby wywołanej przez ludzki wirus niedoboru odporności w diagnostyce różnicowej jest obowiązkiem lekarza. Niestety, pomimo 35 lat jakie upłynęły od opisania pierwszych przypadków Zespołu Nabytego Niedoboru Odporności (AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome), badanie w kierunku HIV w Polsce jest rzadko wykonywane. Celem poniżej pracy jest przedstawienie aktualnych zaleceń testowania w kierunku HIV.

**SŁOWA KLUCZOWE:** badanie w kierunku HIV, testowanie HIV, Polska, zalecenia krajowe

#### ABSTRACT

Including HIV disease in the differential diagnosis is the responsibility of the treating physician. Unfortunately, despite 35 years passed from the description of the first cases of Acquired Immune Deficiency Syndrome, AIDS testing for HIV is offered sporadically in Poland.

The aim of this paper is to present the current recommendations for HIV testing.

**KEY WORDS:** HIV testing, Polish national guidelines

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 395-398

Choroba wywołana przez ludzki wirus niedoboru odporności (HIV – *human immuno-deficiency virus*) jest obecnie, dzięki dostępnemu leczeniu, jedną z przewlekłych chorób o wieloletnim przebiegu [1]. Oficjalnie, skumulowana liczba chorych w Polsce przekracza 21052 osób a liczba nowych zachorowań rośnie [2–6]. Brak jest objawów patognomicznych choroby, a występujące w jej przebiegu zakażenia oportunistyczne i nowotwory rzadko są powodem wykonania testu HIV poza ośrodkami chorób zakaźnych. Ponadto powszechne jest przekonanie o konieczności uzyskania odrębnej zgody na to badanie. Takie podejście do diagnostyki HIV skutkuje nierozpoznawaniem zakażeń i rozpoznawaniem innych niż choroba HIV przyczyn zgonu lub późnymi rozpoznaniem choroby, w okresie zaawansowanego niedoboru immunologicznego lub/i występowania chorób oportunistycznych o ciężkim, potencjalnie śmiertelnym przebiegu [7].

W przypadku zlecenia badania w kierunku HIV nie jest wymagana dodatkowa pisemna zgoda pacjenta. Standardowo pacjent wyraża ustną zgodę na pobranie materiału do badania, tak jak w przypadku innych badań laboratoryjnych. Wykonanie testu polega pobraniu próbki krwi. Pacjent nie musi być na czczo. Wynik jest wydawany po kilku dniach. Jeżeli wynik testu przesiewowego immunoenzymatycznego (ELISA) okaże się dodatni, wówczas konieczne jest potwierdzenie zakażenia metodą Western blot. Testy ELISA pozwalają na wykrycie przeciwciał anty-HIV po 4–12 tygodniach od zakażenia.

Wczesne rozpoznanie HIV jest bardzo istotne, ponieważ osoby systematycznie leczone mają lepszy komfort życia, korzystne zarówno długo- jak i krótkoterminowe rokowanie, mniejsza jest wśród nich śmiertelność i zachorowalność na choroby oportunistyczne [8]. Wyniki badania START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy*), dotyczącego optymalnego rozpoczęcia terapii antyretrowirusowej (ART – Antiretroviral therapy) przy wysokiej liczbie limfocytów T CD4, powyżej 500 kom/μl, wykazały korzyści zdrowotne włączenia leczenia antyretrowirusowego niezwłocznie po wykryciu infekcji HIV u osób bez objawów choroby przy bardzo wysokiej liczbie CD4 [9].

Skutkiem powyższych obserwacji była radykalna zmiana podejścia do leczenia zakażenia HIV, od 2015 roku. Obecnie, rozpoczynamy ART jak najszybciej po wykryciu zakażenia, w tym nawet w ostrym okresie choroby, tuż po zakażeniu, a nie czekamy na wystąpienie objawów upośledzenia odporności czy spadku liczby limfocytów T CD4, jak przed laty [9, 10].

Rolę wczesnego wykrywania choroby wywołanej przez HIV podkreśla również najnowsza strategia Światowej Organizacji Zdrowia „90-90-90”, która zakłada: wykrycie choroby wywołanej przez HIV u 90% osób zakażonych, wdrożenie ART u 90% osób zdiagnozowanych oraz uzyskanie wiremii HIV poniżej progu detekcji u 90% osób leczonych [11]. Aby zrealizować ten ambitny program,

**Tabela I.** Choroby definiujące Zespół Nabytego Niedoboru Odporności, AIDS [21]

Nowotwory	Chłoniaki • Burkita, • pierwotny mózgu, • immunoblastyczny Inwazyjny rak szyjki macicy Mięsak Kaposiego
Zakażenia bakteryjne	Gruźlica płuc lub pozapłucna ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ) Mycobakteriozy: rozsiane lub pozapłucne zakażenie • <i>Mycobacterium avium complex</i> lub • <i>Mycobacterium kansasii</i> lub • innymi niezidentyfikowanymi prątkami (ang.: <i>MOTT - Mycobacterium Other Tuberculosis</i> ) Bakteryjne zapalenie płuc, nawracające, minimum 2 epizody w ciągu 12 miesięcy Sepsa o etiologii <i>Salmonella</i> , nawracająca
Zakażenia wirusowe	Zespół wyniszczenia HIV Encefalopatia HIV Zakażenie CMV – postać narządowa lub zapalenia siatkówki (poza wątrobą, śledzioną, i węzłami chłonnymi) Zakażenie HSV, przewlekłe owrzodzenia powyżej 1 miesiąca lub zapalenie przełyku, płuc, oskrzeli Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML wywołana przez wirus JCV
Zakażenia grzybicze	Kandydoza przełyku <i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i> (PCP) Histoplazmoza rozsiana lub pozapłucna Kokcidioidomykoza rozsiana lub pozapłucna* Kryptokokkoza pozapłucna
Zarażenia pasożytnicze	Toksoplazmoza narządowa Kryptosporydioza trwająca ponad miesiąc Izosporoza trwająca ponad miesiąc

CMV – cytomegalovirus, wirus cytomegalii

HSV – herpes simplex virus, wirus opryszczki

JCV – poliowirus JC

\**Coccidioides immitis* – występuje endemicznie w południowo-zachodnich rejonach Stanów Zjednoczonych

należy pokonać opory przeciw wykonywaniu testów w kierunku HIV, gdyż liczba nowo wykrytych zakażeń jest pochodną liczby wykonywanych testów, a wczesne włączenie leczenia antyretrowirusowego ma wpływ na jakość życia pacjentów.

Zaleca się testowanie w kierunku HIV u każdej osoby, która [12]:

- zgłasza się z objawami choroby potencjalnie definiującej AIDS (Tab. I)
- prezentuje objawy lub chorobę, w której według opinii ekspertów częstość niewykrytych zakażeń HIV wynosi ponad 0,1% [10]
- prezentuje objawy lub chorobę, w której częstość niewykrytych zakażeń HIV w dotychczasowych badaniach (badanie HIDES I – *HIV Indicator Diseases Across Europe Study*) wynosi ponad 0,1%
- zgłasza się z chorobą, w której niewykrycie zakażenia HIV może doprowadzić do indywidualnie niekorzystnych objawów niepożądanych lub /i suboptymalnego leczenia, nieuwzględniającego skutków ewentualnej immunosupresji wywołanej przez HIV oraz leczenie

choroby zasadniczej [12].

Wykonanie badań w kierunku zakażenia HIV należy również rozważyć w przypadku każdej choroby przebiegającej nietypowo, niepoddającej się leczeniu lub nawracającej [10].

Ponadto w Polsce w niektórych sytuacjach badanie HIV jest obowiązkowe. Na podstawie Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 września 2010 r. dotyczy to ciężarnych. (wykonywane testu do 10. tygodnia ciąży oraz pomiędzy 33. a 37. tygodniem ciąży). Eksperci PTN AIDS zalecają również testowanie partnera [10]. Pomimo tych zaleceń w Polsce nadal dochodzi do odmatczyńskich zakażeń HIV [13], co wskazuje na nieskuteczność tej formy profilaktyki. Obowiązkowe testy obejmują także dawców krwi, narządów, tkanek, nasienia, pacjentów przed dializoterapią, uczestniczących w programach lekowych, przed przeszczepami, studentów, pracowników opieki medycznej, pracowników służb mundurowych (policja, straż graniczna, służba więzienna, państwowa straż pożarna oraz agencja wywiadu i agencja bezpieczeństwa wewnętrznego) oraz osoby ubiegające się o wizę do Rosji.

**Tabela II.** Badania w kierunku obecności przeciwciał anti-HIV oraz nowo wykryte zakażenia HIV w Polsce w latach 2010–2013 [2–5].

Grupa badanych	Liczba badanych/HIV+ [n (%)]			
	2010	2011	2012	2013
Mężczyźni utrzymujący kontakty seksualne z mężczyznami (MSM)	349/153 (43,8)	669/ 300 (44,8)	679/ 41 (6,0)	326/ 19 (5,8)
Stosujący środki odurzające we wstrzyknięciach (IDU)	657/36 (5,5)	884/ 60 (6,8)	219/ 11 (5,0)	217/ 6 (2,8)
Osoby utrzymujące ryzykowne kontakty heteroseksualne	4046/ 91 (2,3)	6243/ 78 (1,3)	5983/ 65 (1,1)	3004/ 18 (0,6)
Dawcy krwi	1 220 589/ 47 (0,004)	1 204 003/ 54 (0,004)	1 225 720/ 53 (0,004)	1 223 858/ 38 (0,003)
Inni/brak danych	220 492/ 596 (0,27)	304 458/ 590 (0,19)	329 484/ 1 000 (0,3)	344 317/ 934 (0,27)
Obywatele polscy ogółem	1 448 758/ 923 (0,06)	1 519 102/ 1 082 (0,07)	1 572 742/ 1235 (0,08)	1 574 320/ 977 (0,06)

Badania w kierunku zakażenia HIV można w Polsce wykonać w ramach:

- opieki zdrowotnej finansowanej przez Narodowy Fundusz Zdrowia, ze wskazań medycznych i na podstawie skierowania lekarskiego oraz
- dobrowolnego zgłaszania osoby zainteresowanej, w sieci Punktów Konsultacyjno-Diagnostycznych (PKD), współorganizowanych przez organizacje pozarządowe i finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia i jego agendę – Krajowe Centrum do spraw AIDS [14].

Z uwagi na niską częstość zakażeń HIV w Europie i Polsce podejmuje się działania mające na celu opracowanie zaleceń testowania HIV w określonych sytuacjach klinicznych, optymalnie efektywnych kosztowo [12].

W badaniu HIDES I (*HIV Indicator Diseases Across Europe Study*) analizie poddano częstość występowania zakażenia HIV u osób, u których rozpoznano:

- chorobę przenoszoną drogą płciową,
- chłoniaka,
- raka/dysplazję szyjki macicy lub odbytu,
- półpasiec,
- wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C,
- chorobę o przebiegu podobnym do mononukleozy,
- niewyjaśnioną leukocytopenię i/lub małopłytkowość, trwającą powyżej 4 tygodni,
- wysypkę / łojotokowe zapalenie skóry.

W każdym z tych stanów częstość występowania zakażenia HIV przekroczyła 0,1%, wartość uznawaną za efektywną kosztowo [15]. **Zatem, zaniechanie badania w kierunku zakażenia HIV to złe pojęta oszczędność.**

Z 1,5 mln testów wykonanych w 2013 roku ponad 77% stanowią badania krwiodawców, tabela II [5]. Świadczy to o nieznacznym zaangażowaniu całego systemu opieki zdrowotnej w diagnostykę HIV. Jednakże, jak wykazało badanie TAK (*Test and Keep in Care*) problemem jest nie tylko wykonanie testu, ale również objęcie nowo

zdiagnozowanego pacjenta opieką specjalistyczną. Ponad 42% osób zdiagnozowanych w PKD nie zgłasza się po odbiór wyników testów HIV, a później na leczenie [16]. Ponadto, obserwujemy późne rozpoznania choroby wywołanej przez HIV, 2/3 zakażonych HIV trafiło do specjalisty chorób zakaźnych dopiero w okresie objawów znacznego deficytu immunologicznego lub zespół nabytego niedoboru odporności [17]. Przez późne rozpoznanie rozumiemy wykrycie zakażenia HIV, gdy liczba limfocytów T CD4 jest niższa niż 350 komórek / $\mu$ l, lub gdy występują choroby definiujące AIDS [18].

Podsumowując, najważniejsze zarówno z punktu widzenia jednostki, jak i zdrowia publicznego, jest wczesne wykrycie zakażenia HIV. Umożliwia to optymalnie wczesne włączenie terapii antyretrowirusowej, która korzystnie wpływa na jakość życia, przerywa łańcuch epidemiczny a także umożliwia posiadanie zdrowego potomstwa [19, 20].

## PIŚMIENNICTWO

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384(9939):241-248.
2. Niedźwiedzka-Stadnik M, Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2010 roku. *Przegl Epidemiol* 2012;66(2):315-323.
3. Niedźwiedzka-Stadnik M, Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2011 roku. *Przegl Epidemiol* 2013;67(2):369-372.
4. Niedźwiedzka-Stadnik M, Pielacha M, Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2012 roku. *Przegl Epidemiol* 2014;68(2):383-386.
5. Niedźwiedzka-Stadnik M, Pielacha M, Rosińska M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2013 roku. *Przegl Epidemiol* 2015;69(2):381-384.
6. Rosińska M, Niedźwiedzka-Stadnik M. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce. [[http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv\\_aids/main.htm](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/main.htm) (dostęp 9.02.2017)].

7. May MT, Gompels M, Delpech V et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS* 2014;28(8):1193–1202.
8. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009;360(18):1815–1826.
9. INSIGHT START Study Group, Lundgren J D, Babiker A G, et al.: Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015;373:795–807.
10. Szetela B, Łapiński Ł. Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV-zalecenia. In: Horban A, Podlasin R, Cholewińska G et al. (eds) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS 2016. Agencja Wydawnicza EkoPress, Warszawa, Wrocław 2016, 10–17.
11. UNAIDS: 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. Geneva, Switzerland, UNAIDS 2014.
12. Raben D, Sullivan A, Salminen M. HIV Indicator Conditions: Guidance for Implementing HIV Testing in Adults in Health Care Settings. [<http://hiveurope.eu/Portals/0/Guidance.pdf>.]
13. Marczyńska M, Szczepańska-Putk M, Ołdakowska A, Dobosz S. Odmaczyne zakażenia HIV w Polsce w latach 1989-2000. *Przegl Epidemiol* 2001;55(4):517-521.
14. Grzeszczuk A. HIV/AIDS-pierwsze spotkanie. In: Grzeszczuk A (ed.) HIV/AIDS. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014, 13-30.
15. Sullivan AK, Raben D, Reekie J et al. Feasibility and Effectiveness of Indicator Condition-Guided Testing for HIV: Results from HIDES I. *PLoS One* 2013;8(1):e52845.
16. Ankiersztejn-Bartczak M, Firlag-Burkacka E, Czeszko-Paprocka H et al. Factors responsible for incomplete linkage to care after HIV diagnosis: preliminary results from the Test and Keepin Care (TAK) project. *HIV Med* 2015;16(2):88-94.
17. Bander D, Leszczyszyn-Pynka M., Boroń-Kaczmarek A. Późne wykrywanie AIDS u osób hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w latach 2003-2007. *Przegl Epidemiol* 2009;63(1):61-66.
18. Antinori A, Coenen T, Costagliola D et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011;12(1):61-64.
19. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One* 2013;8(2):e55747.
20. Suksoomboon N, Poolsup N, Ket-Aim S. Systematic review of the efficacy of antiretroviral therapies for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(3):293-311.
21. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years-United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-10):1-12.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Anna Grzeszczuk**

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok

tel. +48 608 208 433

e-mail: oliwa@umb.edu.pl

**Nadesłano:** 12.10.2016

**Zaakceptowano:** 16.02.2017



OPISY PRZYPADKÓW  
CASE REPORTS**DUSZNOŚĆ U CHOREJ PO ORTOPEDYCZNYM  
ZAOPATRZENIU ZŁAMANIA KOŚCI UDOWEJ****DYSYPNEA IN A PATIENT AFTER OPEN REDUCTION  
OF FRACTURE OF THE FEMUR**Jan Lesiński<sup>1</sup>, Tadeusz M Zielonka<sup>1,2</sup>, Anna Zel<sup>3</sup>, Katarzyna Życińska<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ODDZIAŁ CHOROBY WEWNĘTRZNYCH SZPITALA CZERNIAKOWSKIEGO, WARSZAWA, POLSKA<sup>2</sup> KATEDRA I ZAKŁAD MEDYCYNY RODZINNEJ, WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA<sup>3</sup> ODDZIAŁ CHIRURGII KŁATKI PIERSIOWEJ, MAZOWIECKIE CENTRUM LECZENIA CHOROBY PŁUC I GRUŻLICY, OTWOCK, POLSKA**STRESZCZENIE**

Ostra duszność w okresie pooperacyjnym wymaga szybkiego określenia przyczyny i wdrożenia odpowiedniego leczenia. W diagnostyce różnicowej, obok przede wszystkim chorób płuc i serca oraz problemów laryngologicznych, należy brać pod uwagę również schorzenia neurologiczno-mięśniowe, uszkodzenie nerek i choroby przewodu pokarmowego. Opisano przypadek wystąpienia nagłej duszności u 67-letniej chorej na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, w pierwszej dobie po ortopedycznym zaopatrzeniu złamania kości udowej. Nagłe i szybkie narastanie objawów niewydolności oddechowej oraz niestabilność krążenia będące wynikiem dużej zamostkowej przepukliny przeponowej typu Morgagniego wymagało pilnej interwencji torakochirurgicznej. Odległe efekty zabiegu były bardzo dobre.

**SŁOWA KLUCZOWE:** złamanie kości udowej, duszność, okres pooperacyjny, przepuklina zamostkowa, przepuklina Morgagniego dorosłych**ABSTRACT**

Acute dyspnoea in the postoperative period requires quick consideration of all possible causes and implementation of the proper treatment. During the differential diagnostic process, other than the most common cardio-pneumological and otolaryngological reasons, we should consider a whole array of rare causes such as neuromuscular illnesses, renal failure, and gastrointestinal diseases. This case is an example of sudden onset of dyspnoea presenting in a 67 year old woman with COPD. The dyspnoea occurred in first postoperative day after open reduction of fracture of the femur. Onset of respiratory insufficiency symptoms and circulatory instability appeared suddenly and advanced quickly, as result of a large Morgagni type retrosternal hernia, requiring urgent thoraco-surgical intervention. In the long term, the effects of this operation were very good.

**KEY WORDS:** fracture of the femur bone, dyspnoea, postoperative period, retrosternal hernia, adult Morgagni hernia

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 399-404

**WSTĘP**

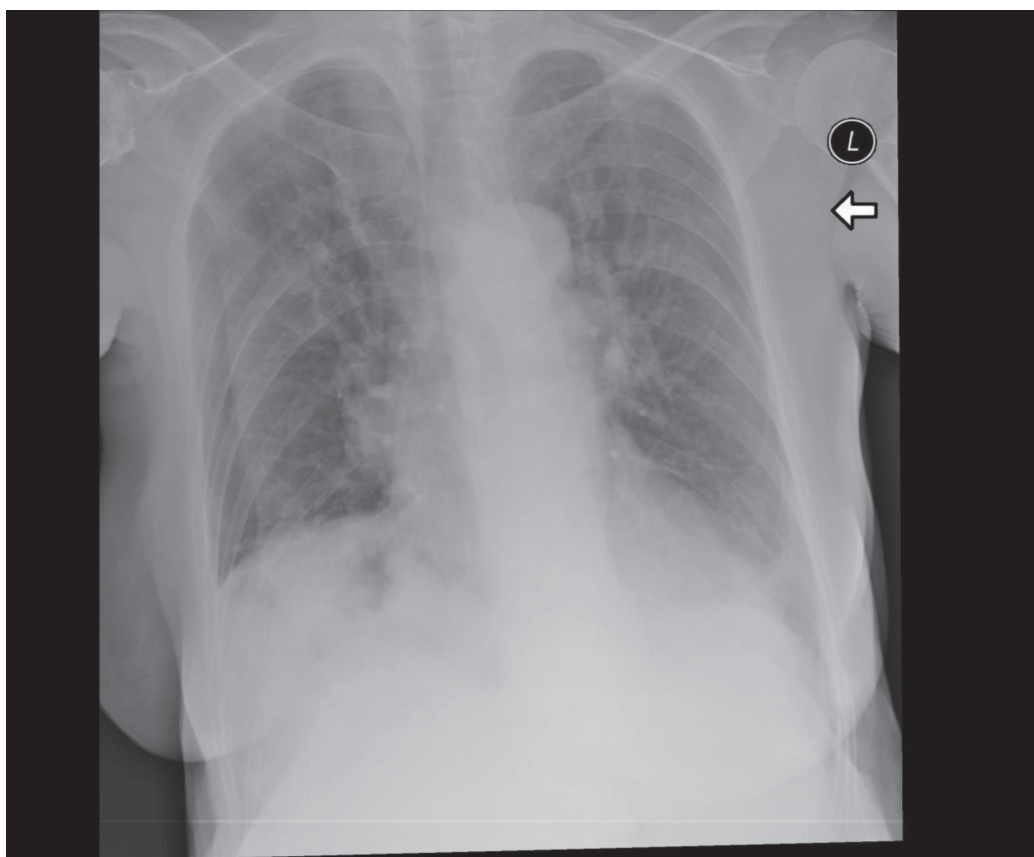
Ostra duszność u chorego w okresie pooperacyjnym stanowi trudny problem diagnostyczny, wymagający ścisłej współpracy specjalistów różnych dziedzin, zarówno zabiegowych, jak i niezabiegowych. Do najczęstszych jej przyczyn zalicza się choroby układu krążenia (np. ostrą niewydolność serca, zawał serca, zator płucny), choroby układu oddechowego (np. niewydolność oddechową w przebiegu zaostrzenia chorób obturacyjnych płuc, zapalenie płuc, odmę opłucnową, płyn w jamie opłucnowej), schorzenia neurologiczno-mięśniowe (np. udar mózgu lub zaburzenia mięśniowo-nerwowe), schorzenia laryngologiczne, ostre uszkodzenie nerek, a także choroby jamy brzusznej (niedrożność przewodu pokarmowego ze zwiększeniem ciśnienia śródbrzusznego, wodobrzusze, przepukliny przeponowe) [1, 2]. W dużej mierze wiążą się one ze stanem ważnych dla życia narządów przed zabiegiem. Wymaga to dobrego przygotowania chorego do ope-

racji chirurgicznej i wszechstronnej wiedzy o stanie jego zdrowia. Niemniej ważnymi przyczynami ostrej duszności są powikłania w miejscu pooperacyjnym spowodowane głównie zakażeniem (sepsa), z następowym rozwojem zmian zapalnych w płucach, niewydolności krążenia lub zatorowości płucnej [3].

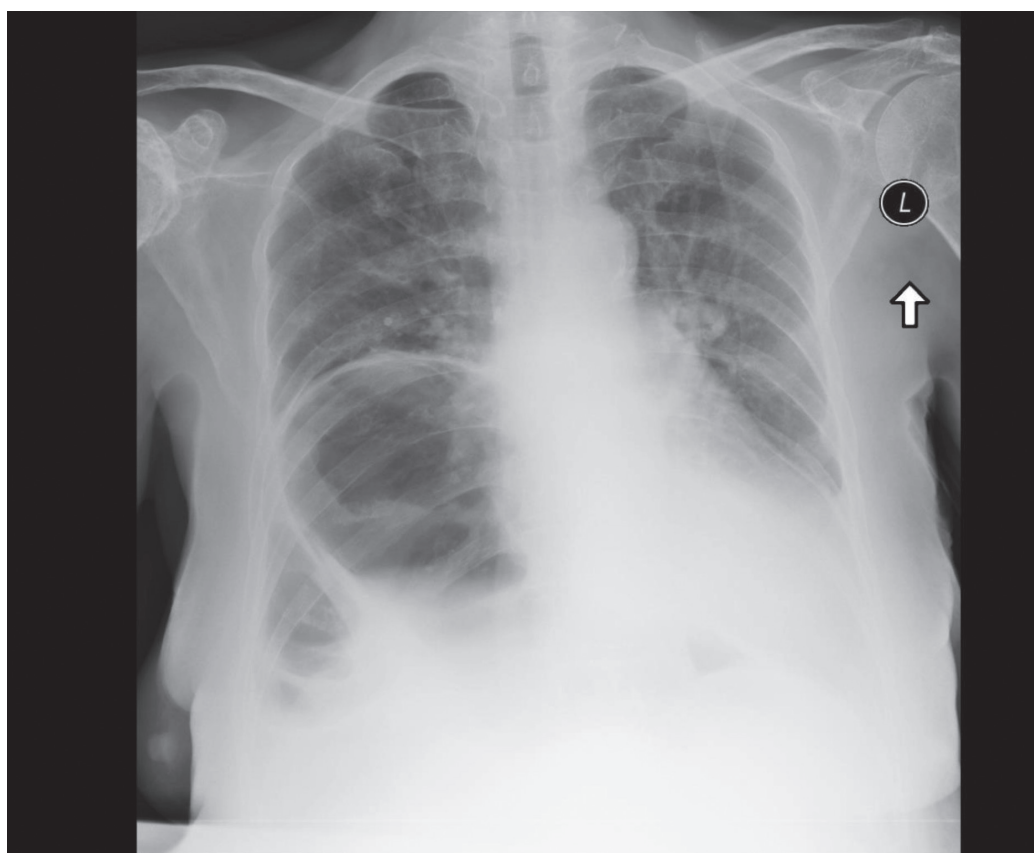
Poniżej opisano rzadką przyczynę ostrej duszności i zaburzeń hemodynamicznych, które wystąpiły u chorej po ortopedycznym zaopatrzeniu złamanej kości udowej.

**OPIS PRZYPADKU**

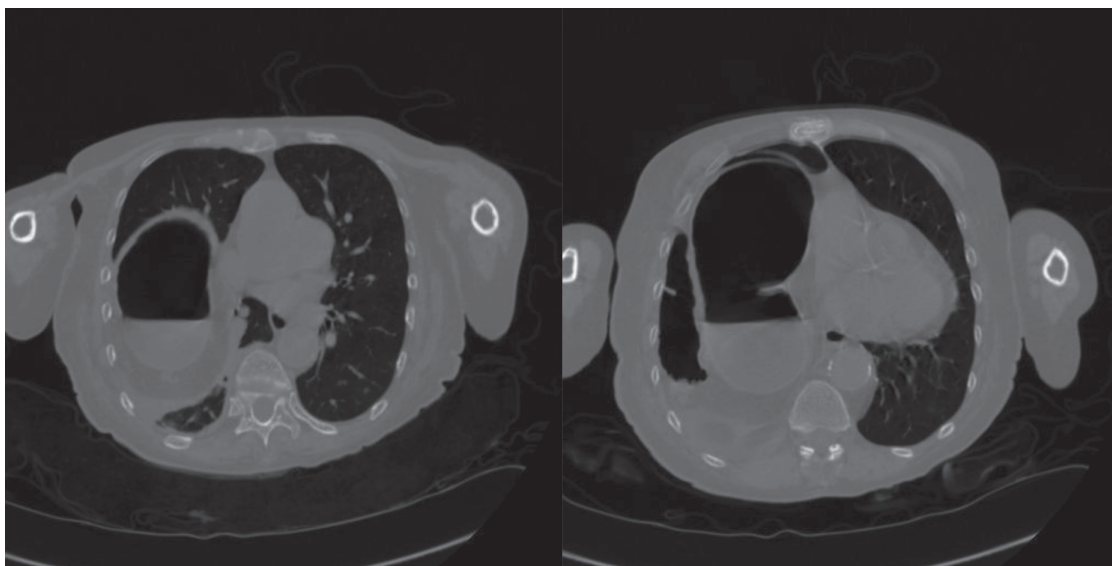
Sześćdziesięciosiedmioletnia chora na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię przywieziona została do rejonowego szpitala w dniu 16 11 2012 r. z powodu bólu lewej kończyny dolnej nasilającego się przy najmniejszym ruchu. Kilka dni wcześniej upadła ze stołka z wysokości około 0,5 m. W badaniu przedmiotowym



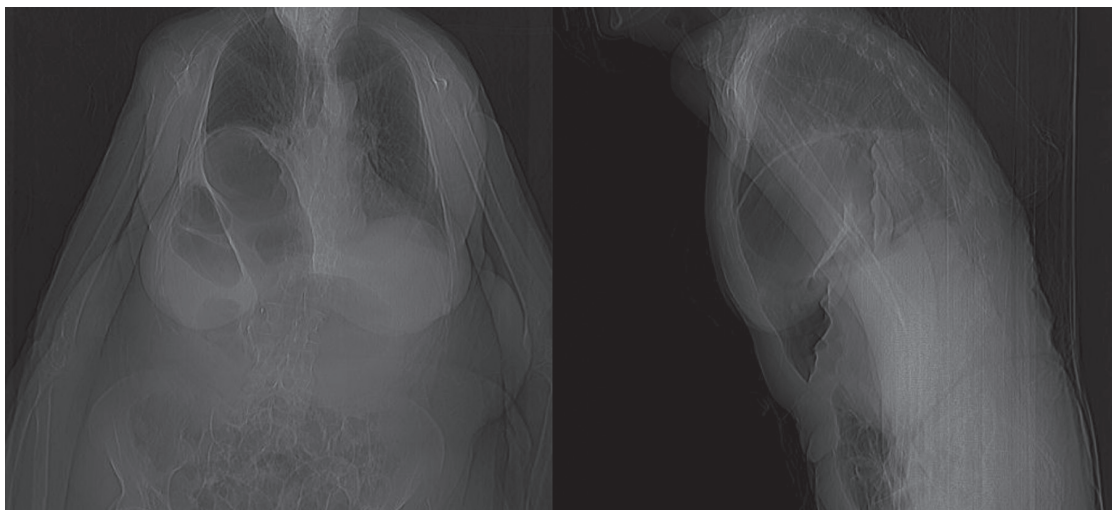
**Ryc. 1.** Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji tylno-przedniej 16 11 2012.



**Ryc. 2.** Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji tylno-przedniej 21 11 2012.



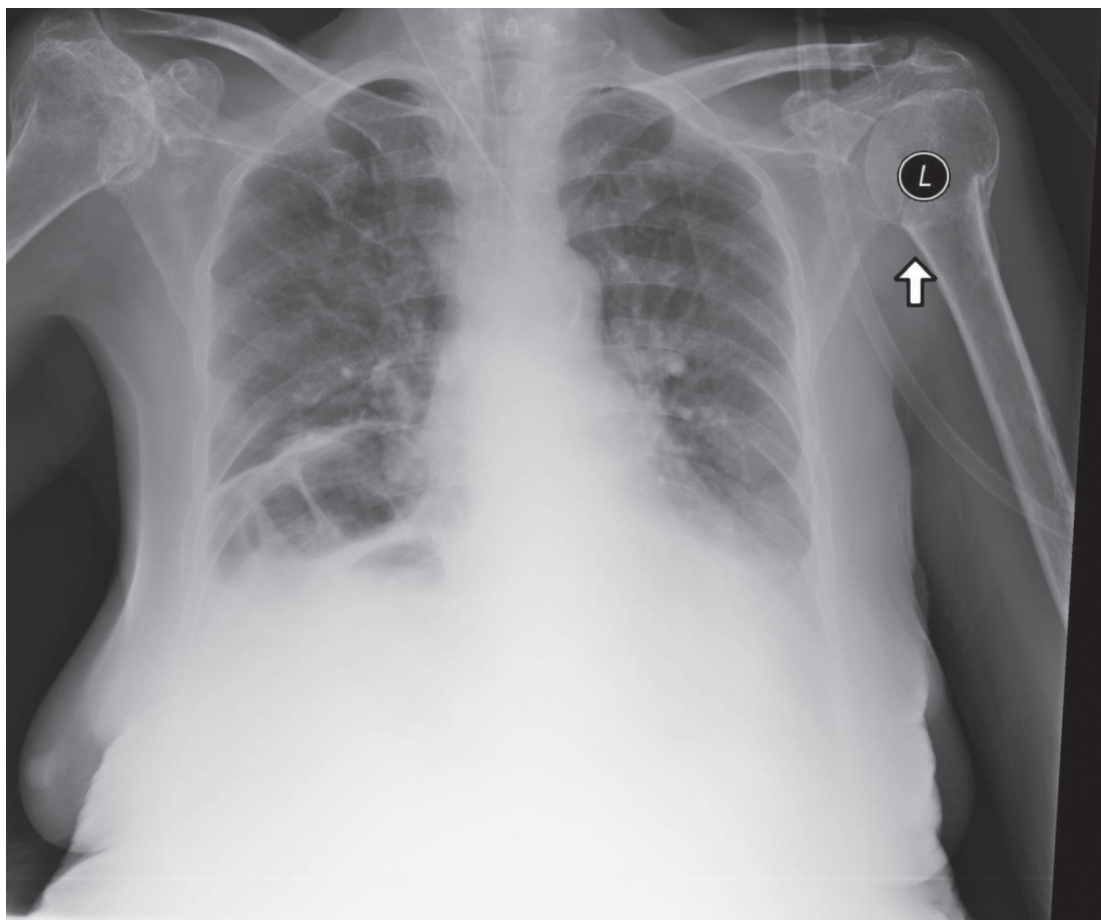
**Ryc. 3.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej 21 11 2012.



**Ryc. 4.** Rekonstrukcja obrazu tomografii komputerowej uwidaczniająca przepuklinę przeponową.

obserwowano skrócenie lewej kończyny dolnej o około 3 cm. Na zdjęciu radiologicznym stawów biodrowych widoczne było złamanie bliższego końca lewej kości udowej. Chora nie gorączkowała, nie zgłaszała duszności, kaszlu, bólu w klatce piersiowej ani objawów z górnego odcinka przewodu pokarmowego, a czynność serca była miarowa i przyspieszona do 120/min. W badaniach laboratoryjnych z odchylen stwierdzono jedynie leukocytozę (13 600) z przesunięciem w lewo (neutrofile 80%) i zwiększone stężenie D-dimeru (8000 ng/mL). W obrazie radiologicznym klatki piersiowej opisano masywne zagęszczenia miąższowo-niedodmowe w dole płuca prawego (Ryc. 1). W echokardiografii nie obserwowano istotnych zaburzeń. Zlecono amoksycylinę z kwasem klawulanowym i heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej. Chora została przyjęta na oddział ortopedii i 19 listopada 2012 r. wykonano w znieczuleniu podpajęzżynkowym endoprotezoplastykę bipolarną bezcementową lewego stawu biodrowego. Następnego dnia po zabiegu

chora zgłosiła nudności i wymioty, które nie ustępowały, pomimo zastosowania ścisłej diety, odstawienia antybiotyku i podania płynów dożylnie. W obrębie rany pooperacyjnej nie stwierdzano nieprawidłowości. Ze względu na narastającą duszność i tachykardię chora była konsultowana przez internistę (20 listopada 23:30). Nad płucami szmer pęcherzykowy był ściszony poniżej kąta prawej łopatki, a u podstawy płuca prawego słyszalna była perystaltyka. Brzuch był miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych. Chora od 3 dni nie otrzymywała leków rozszerzających oskrzela. Zastosowano nebulizację z bromku ipratropium i zmodyfikowano dawki teofiliny podawanej dożylnie. Ponowna konsultacja internistyczna odbyła się 2 godziny później z powodu narastającej duszności, tachykardii, tachypnoe i niepokoju. Osluchowo nad lewym płucem i w górnym polu płuca prawego wysłuchiwany był szmer pęcherzykowy prawidłowy, a u podstawy i w środkowym polu płuca prawego był on ściszony i słyszalna była perystaltyka jelit. Czynność serca była niemiara



**Ryc. 5.** Zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej w projekcji tylno-przedniej 21 11 2012.

i znacznie przyspieszona, a  $\text{SaO}_2$  wynosiła 87%. W badaniach dodatkowych wykonanych po pierwszej konsultacji stwierdzono hipokaliemię ( $\text{K}^+$  3 mmol/L), pH krwi żyłnej 7,2,  $\text{HCO}_3^-$  21,8 mmol/L. W badaniu EKG obserwowano migotanie przedsionków z czynnością komór około 200/min. Zlecono amiodaron 300 mg dożylnie, suplementację potasem (KIG +  $\text{MgSO}_4$ ), morfinę oraz tlenoterapię. Radiolog opisujący zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej sugerował odemę opłucnową (Ryc. 2). Z powodu wątpliwości dotyczących trafności tego rozpoznania wykonano tomografię komputerową klatki piersiowej, w której uwidoczniono dwie szerokie pętle przewodu pokarmowego po prawej stronie klatki piersiowej. Większą stanowiła część rozдутego żołądka i początkowy odcinek dwunastnicy, mniejsza odpowiadała pętli jelita cienkiego (Ryc. 3). Obie pętle wraz z sąsiadującą tkanką tłuszczową wpuklały się do klatki piersiowej przez otwór w przeponie zlokalizowany pośrodkowo przy przedniej ścianie klatki piersiowej (Ryc. 4). W dolnym płacie prawego płuca widoczne były niewielkie zmiany niedodmowe, a w segmentach podstawnych obu płuc pojedyncze drobnooplamiste zagęszczenia miąższowe. Założono sondę do żołądka, uzyskując dużą objętość powietrza i niewielką ilość treści żołądkowej. W kontrolnym zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej widoczna w klatce piersiowej bańka żołądka uległa znacznemu zmniejszeniu, dobrze widoczna stała się druga pętla odpowiadająca opisywanej w TK pętli

jelita cienkiego (Ryc. 5). Po konsultacji chirurgicznej chora została przeniesiona do Kliniki Chirurgii Klatki Piersiowej Mazowieckiego Centrum Leczenia Chorób Płuc i Gruźlicy w Otwocku.

W dniu 22 11 2012 r. wykonano torakotomię tylnoboczną nad VII żebrzem. Rozpoznano przepuklinę przeponową typu Morgagniego. W przedniej części przepony worek przepuklinowy zawierał pętle jelitowe bez cech niedrożności jelit. Zawartość worka przepuklinowego odprowadzono w głąb jamy brzusznej. Wykonano plastykę przepukliny zakładając pojedyncze niewchłaniające szwy i mocując warstwę mięśniową przepony do ściany klatki piersiowej. Dodatkowo stwierdzono uszkodzenie miąższu w obrębie płata dolnego płuca prawego na długości około 1,5 cm oraz pęcherze rozedmowe w obrębie płata środkowego. Uszkodzenie zaopatrzono szwem mechanicznym, wykonano resekcję jednego z pęcherzy, a na drugi założono gąbkę Tachosil. Okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań i 30 11 2012 r. chora została wypisana ze szpitala. Kontrolne badanie radiologiczne nie wykazało zmian o typie przepukliny.

## DYSKUSJA

Nagła duszność rzadko spowodowana jest uciskiem płuc przez narządy jamy brzusznej. W opisanym przypad-



ku przyczyną ostrej duszności była duża przepuklina przeponowa typu Morgagniego. Jej wrotami są obszary w okolicy słabych miejsc przepony tuż za mostkiem w tzw. szczelinie osierdziowo-otrzewnej, która po stronie prawej nosi nazwę szczeliny Morgagniego, a po lewej Larreya. Pojawienie się w tych przestrzeniach worka przepuklinowego wpuklającego się do klatki piersiowej nazywamy przepukliną zamostkową [4]. W odróżnieniu od znacznie częściej stwierdzanych przepuklin w tylnej, przykręgosłupowej okolicy otworu Bochdaleka, przepuklina Morgagniego jest rzadką wadą, stanowiącą mniej niż 5% wrodzonych przepuklin przepony [5]. Termin przepuklina Morgagniego powinien być stosowany jedynie dla wrodzonej przepukliny przeponowej. Szacuje się, że anomalia ta występuje u 1 noworodka na 2–5 tys. nowonarodzonych dzieci [6]. Natomiast każde rozpoznanie przepukliny w późniejszym wieku pacjenta, jak to miało miejsce w tym przypadku, powinno być określone jako przepuklina zamostkowa. Przyczyną tego rodzaju przepukliny u osób dorosłych może być uraz, otyłość lub ciąża [7, 8]. Zwykle opisywano pojedyncze przypadki tej wady lub serie złożone jedynie z kilku chorych. Przegląd piśmiennictwa z lat 1951–2007 roku wykazał blisko 300 przypadków przepukliny Morgagniego u dorosłych opisanych w 135 artykułach [9]. W zestawieniu tym 72% chorych prezentowało objawy związane z przepukliną, najczęściej ze strony układu oddechowego (36%). U kobiet choroba ujawniała się w późniejszym wieku niż u mężczyzn. Średni wiek rozpoznania tej anomalii u dorosłych w większych grupach chorych wynosił 45–61 lat [9, 10]. U 30–50% chorych zmiany były wykryte przy braku jakichkolwiek objawów [9, 10].

To co wyróżnia opisany przypadek od innych, to rzadkie wystąpienie ostrych objawów przepukliny Morgagniego u osoby dorosłej. Klinicysta, który musi wyjaśnić przyczynę nagłej duszności powinien zanalizować dolegliwości występujące w ostatnich 24–48 godzinach, uwzględniając potencjalnie przebyte urazy, przeprowadzone procedury lecznicze, w tym zabiegi, sposób znieczulenia, a szczególnie leki zwiotczające mięśnie [11]. Większość opisywanych przypadków ostrych objawów w przebiegu wytworzenia przepukliny zamostkowej typu Morgagniego przebiega z dusznością lub z objawami niedrożności przewodu pokarmowego. Stan ten może prowadzić do powikłań zagrażających życiu, takich jak niedokrwienie elementów przewodu pokarmowego wchodzących w skład worka przepuklinowego [12]. Stany te są wskazaniem do przeprowadzenia pilnego zabiegu operacyjnego, jako jedynej trwałej metody leczenia [12, 13]. W opisanym przypadku wystąpił uraz związany z upadkiem z wysokości 0,5 m z następowym złamaniem szyjki kości udowej. Zdjęcie klatki piersiowej po tym urazie wykazało masywne zagęszczenia miąższowo-niedodmowe w dole płuca prawego, które potraktowano jako zapalne i zastosowano antybiotykoterapię. Opisywano podobne przypadki podejrzenia zapalenia płuc u chorych z przepukliną Morgagniego [14]. Nie można wykluczyć, że to podczas tego urazu doszło do uszkodzenia przyczepu

przepony i powstania prawostronnej przepukliny zamostkowej. Bezpośrednio po zabiegu w znieczuleniu podpajęczynówkowym pojawiły się ostre objawy typowe dla dużej przepukliny Morgagniego. Być może przyczyniło się do tego zwiotczenie przepony i wzrost ciśnienia w jamie brzusznej w tym okresie, co ułatwiło penetrację narządów z jamy brzusznej. Brak jednak w piśmiennictwie podobnych doniesień wiążących ujawnienie się przepukliny zamostkowej z zabiegiem operacyjnym lub znieczuleniem.

Duże zamostkowe przepukliny przeponowe mogą powodować poważne problemy oddechowe (niewydolność oddechowa), sercowe (tamponada serca) lub niedrożność przewodu pokarmowego [15–17]. Podobnie jak w opisanym przypadku podstawą rozpoznawania jest wynik tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości [18]. Dancewicz i wsp. wykorzystali w diagnostyce przepukliny zamostkowej MRI, co lepiej od TK pozwala różnicować miękkie struktury okolicy ściany klatki piersiowej [19]. Leczeniem z wyboru jest zabieg chirurgiczny [9, 12]. Coraz większego znaczenia nabiera laparoskopowa naprawa, która jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia [20].

Opisany przypadek pokazuje, jak ważna jest nieustająca czujność lekarza, uwzględnianie w diagnostyce różnicowej również rzadkich i nietypowo przebiegających schorzeń oraz podejmowanie decyzji terapeutycznych na podstawie wszechstronnej, krytycznej oceny informacji zebranych podczas badania podmiotowego, przedmiotowego i z wyników badań dodatkowych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Jonczak L. Diagnostyka różnicowa ostrej duszności. *Medycyna po dyplomie*. 2015;24(07-08):34–43.
2. Ziora D. Badanie podmiotowe i przedmiotowe. In: Antczak A. *Wielka Interna. Pneumonologia*. Medical Tribune Polska, 2008. vol. 4., 2–5.
3. Kim HJ, Lee J, Park YS et al. Impact of GOLD groups of chronic pulmonary obstructive disease on surgical complications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:281–287.
4. Krokowicz A. Zamostkowa przepuklina przeponowa. *Pol Przegl Chir*. 1963;35(5):491–496.
5. Rodríguez Hermosa JJ, Tuca Rodríguez F, Ruiz Feliu B et al. Diaphragmatic hernia of Morgagni-Larrey in adults: analysis of 10 cases. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(9):535–540.
6. Tone K, Kiryu I, Yoshida M et al. Morgagni hernia with respiratory failure aggravated by noninvasive positive pressure ventilation: a case report and overview of the literature. *Respir Investig*. 2014;52(3):203–208.
7. Betts RA. Subcostal diaphragmatic hernia, with report of five cases. *Am J Roentgenol*. 1956;75(2):269–276.
8. Jadlowiec CC, Sakorafas LU. Delayed presentation of traumatic right-sided diaphragmatic hernia after abdominoplasty. *Case Rep Surg*. 2014;2014:949531. doi: 10.1155/2014/949531.
9. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP. Presentation and management of Morgagni hernias in adults: a review of 298 cases. *Surg Endosc*. 2008;22(6):1413–1420.
10. Minneci PC, Deans KJ, Kim P et al. Foramen of Morgagni hernia: changes in diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):1956–1959.
11. Evans CJ, Simpson JA. Fifty-seven cases of diaphragmatic hernia and eventration. *Thorax*. 1950;5:343–361.

12. Arora S, Haji A, Ng P. Adult Morgagni hernia: the need for clinical awareness, early diagnosis and prompt surgical intervention. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90(8):694–695.
13. Rai S, Kamath M, Shetty A et al. Symptomatic Morgagni's hernia in an elderly patient. *J. Emerg Trauma Shock.* 2010;3(1):89–91.
14. Ng CP, Lo CB, Chung CH. Congenital diaphragmatic hernia masquerading as pneumonia. *Emerg Med Australas.* 2004;16(2):167–69.
15. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H. Morgagni hernia in adults: results in 7 patients. *Scand J Surg.* 2004;93(1):77–81.
16. Matsushita T, Seah PW, Gani J. Giant Morgagni hernia causing cardiac tamponade. *Heart Lung Circ.* 2007;16(5):392–393.
17. Barut I, Tarhan OR, Cerci C et al. Intestinal obstruction caused by a strangulated Morgagni hernia in an adult patient. *J Thorac Imaging.* 2005;20(3):220–222.
18. Altinkaya N, Parlakgümüş A, Koc Z et al. Morgagni hernia: diagnosis with multidetector computed tomography and treatment. *Hernia.* 2010;14(3):277–281.
19. Dancewicz M, Kowalewski J, Kusiak I et al. MRI w diagnostyce przepukliny przeponowej zamostkowej przedniej u dorosłego mężczyzny. *Wiad Lek.* 2006;59(7-8):548–551.
20. Yavuz N, Yiğitbasi R, Sunamak O et al. Laparoscopic repair of Morgagni hernia. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2006;16(3):173–176.

---

**ADRES DO KORESPONDENCJI:**

**Tadeusz M Zielonka,**

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny,  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa  
tel.: (22) 599 2190;  
e-mail: tadeusz.zielonka@wum.edu.pl

**Nadesłano:** 08.08.2016

**Zaakceptowano:** 09.02.2017

# INTERDYSCIPLINARNE LECZENIE CHIRURGICZNO-PROTETYCZNE GRUCZOLAKORAKA PODNIEBIENIA

## INTERDISCIPLINARY SURGICAL AND PROSTHETIC TREATMENT OF ADENOCARCINOMA OF THE PALATE

Piotr Chomiuk<sup>1</sup>, Jolanta E. Loster<sup>1</sup>, Katarzyna Uliasz-Jawor<sup>2</sup>, Paweł Strępek<sup>2</sup>

<sup>1</sup> KATEDRA PROTETYKI STOMATOLOGICZNEJ, INSTYTUT STOMATOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELOŃSKI, KRAKÓW, POLSKA

<sup>2</sup> KATEDRA OTOLARYNGOLOGII, WYDZIAŁ LEKARSKI, COLLEGIUM MEDICUM, UNIwersYTET JAGIELOŃSKI, KRAKÓW, POLSKA

### STRESZCZENIE

**Wstęp:** Błona śluzowa podniebienia wymaga wnikliwego badania przed podjęciem leczenia protetycznego. Zmiany patologiczne mogą powstawać w okresie użytkowania protez, szczególnie jeśli są noszone bez przerwy.

**Cel pracy:** Opis przypadku pacjentki, u której doszło do powstania rozległej zmiany na błonie śluzowej podniebienia twardego podczas 12 lat użytkowania protez.

**Opis przypadku:** 78-letnia pacjentka została skierowana do Kliniki Otolaryngologii Szpitala Uniwersyteckiego UJ CM w Krakowie z rozpoznaniem gruczolaka podniebienia. W związku z planowanym rozległym zabiegiem chirurgicznym istniało wskazanie do wykonania płytki obturującej celem zamknięcia przewidywanego ubytku struktur podniebienia. W analizowanym okresie nie doszło do wznowy zmiany nowotworowej.

**Podsumowanie:** Pomimo rozległego guza, po zabiegu chirurgicznym powstały dwa niedużych rozmiarów ubytki w podniebieniu. Osiągnięto ich efektywne zamknięcie uzupełnieniem protetycznym i uzyskano pięcioletnie przeżycie pacjentki.

**SŁOWA KLUCZOWE:** polimorficzny gruczolakorak o niskim stopniu złośliwości, proteza całkowita, obturator

### ABSTRACT

**Introduction:** The palatal mucosa requires careful testing prior to prosthetic treatment. Pathological changes may occur during the period of use of a dental prosthetic, especially when worn constantly.

**Aim of the report:** We describe the case of a patient who experienced extensive changes in the mucosa of the hard palate over 12 years of dentures used.

**Case presentation:** The 78-year-old female patient was referred to the Department of Otolaryngology of the Jagiellonian University Hospital in Kraków with a diagnosis of adenocarcinoma of the palate. In connection with the planned extensive surgery, there was indication for the use of a palatal plate with an obturator in order to close the expected gap in the palate structure. No recurrence of the tumor was seen in the period examined.

**Summation:** Despite the extensive tumor, two small defects in the palate remained after surgery. These were effectively sealed and the patient reached the five-year survival point.

**KEY WORDS:** polymorphous low-grade adenocarcinoma, full denture, obturator

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 405-409

### WSTĘP

Błona śluzowa podniebienia będąca obszarem bezpośredniego kontaktu z tworzywem uzupełnień protetycznych powinna być wnikliwie badana przed podjęciem leczenia protetycznego. Zmiany patologiczne na błonie śluzowej mogą powstawać w wyniku rutynowego postępowania z protezami, a ryzyko ich wystąpienia zwiększa się, jeśli czas stosowania uzupełnień przekracza 5 lat i są one użytkowane całodobowo. Odracanie lub zaniechanie regularnych wizyt kontrolnych niejednokrotnie prowadzi do rozwoju bezobjawowych dla pacjenta zmian patologicznych w rejonie podłoża protetycznego. Brak świadomości i czujności onkologicznej lekarzy może skutkować koniecznością leczenia chirurgicznego i następową, skomplikowaną rehabilitacją protetyczną [4, 9, 10, 12].

### CEL PRACY

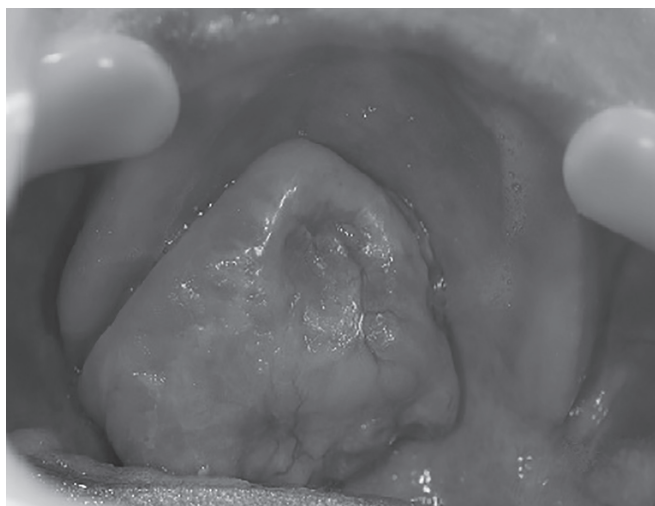
Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki poddanej chirurgicznemu leczeniu zmiany nowotworowej z natychmiastową rehabilitacją protetyczną układu stomatognatycznego oraz 5-letniego okresu obserwacji.

### OPIS PRZYPADKU

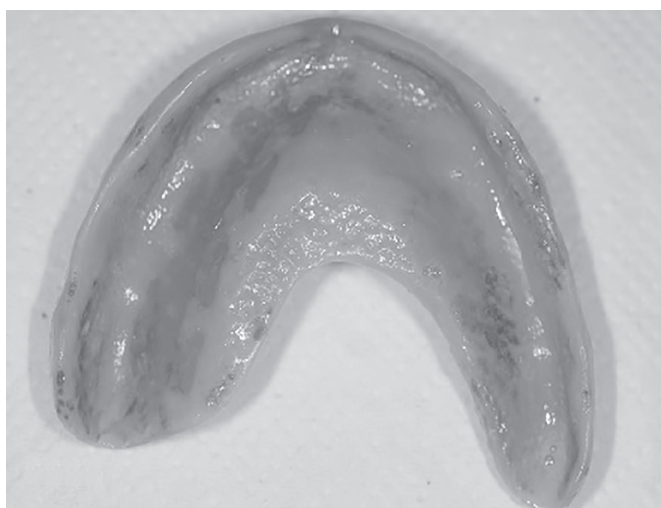
78-letnia pacjentka została przyjęta w trybie nagłym do Kliniki Otolaryngologii Szpitala Uniwersyteckiego (KO SU) CM UJ w Krakowie z powodu krwotoku z jamy ustnej. Z wywiadu wynikało, iż guz na podniebieniu obecny był od około 10 lat. Nieprawidłowość błony śluzowej była bezbolesna, lecz okresowo dochodziło do jej powiększania. Te same protezy żębowe użytkowane były od 12 lat (Ryc. 1). Pacjentka około 2



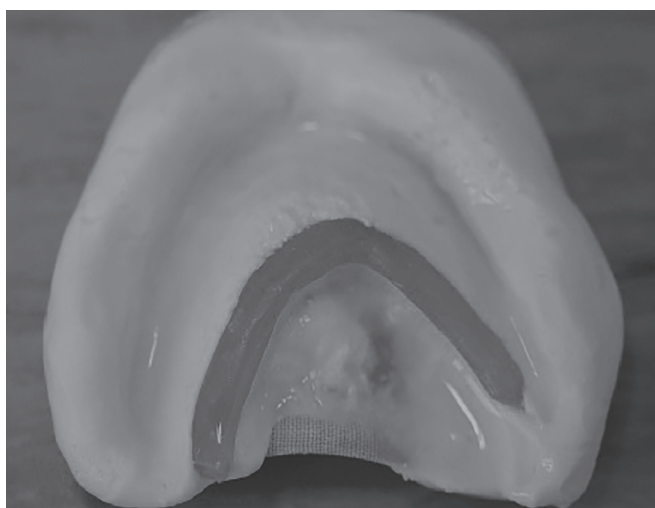
**Ryc. 1.** Proteza całkowita z nieprawidłową okluzją używana przez okres 12 lat.



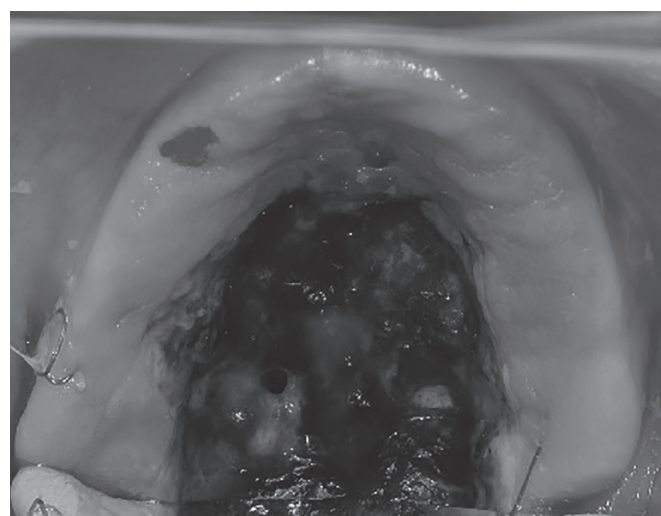
**Ryc. 2.** Guz podniebienia twardego: stan błony śluzowej bezpośrednio przed podjęciem leczenia chirurgicznego i protetycznego (listopad 2009).



**Ryc. 3.** Proteza całkowita górna wielokrotnie „dopasowywana” do zmiany na podniebieniu.



**Ryc. 4.** Wycisk anatomiczny szczęki zmodyfikowany woskiem w celu zminimalizowania ryzyka krwawienia.

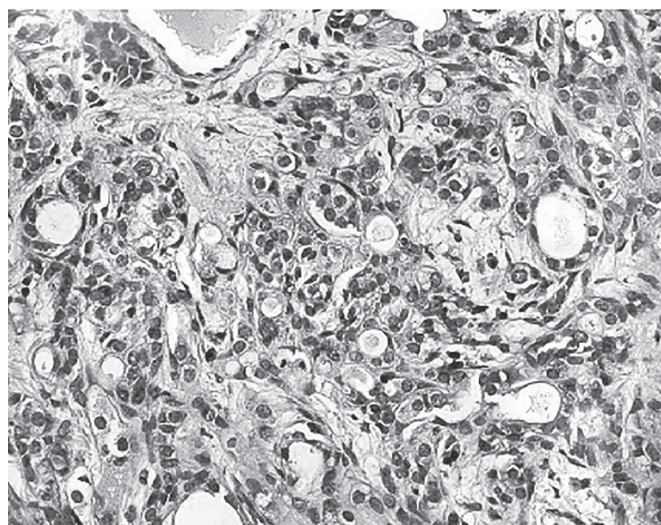
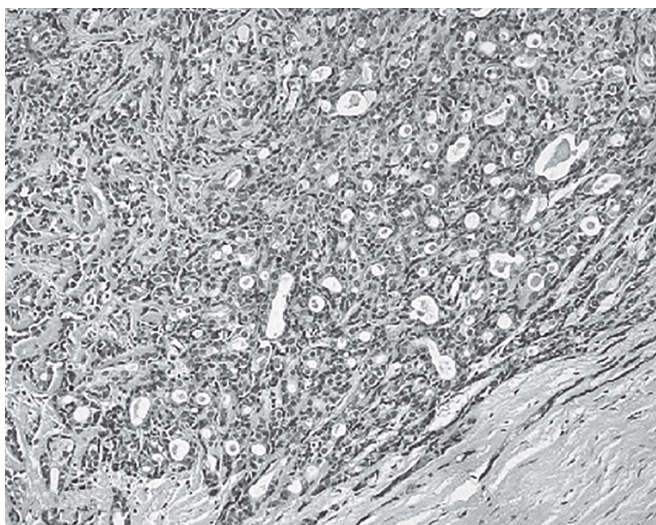


**Ryc. 5.** Stan po zabiegu chirurgicznym z wytworzeniem przetoki ustno-nosowej (listopad 2009).

miesiące wcześniej hospitalizowana była z powodu zaburzeń oddechowych. W badaniu klinicznym stwierdzono obecność guza podniebienia twardego (Ryc. 2). Wszystkie opisane metody postępowania chirurgicznego i protetycznego były zgodne ze standardowymi protokołami leczenia, przestrzeganymi w Szpitalu Uniwersyteckim i Uniwersyteckiej Klinice Stomatologicznej oraz z zasadami Dobrej Praktyki klinicznej (GCP) i Deklaracji Helsińskiej.

W wykonanym przedoperacyjnym badaniu CT widoczna była zmiana owalna o wymiarach 33x34x13 mm ze wzmocnieniem obrazu po dożylnym podaniu środka kontrastowego. Guz był zlokalizowany w tkankach miękkich podniebienia w przyleganiu do podniebienia twardego oraz języczka po stronie prawej. Nie stwierdzono cech naciekania otaczających tkanek, w tym kości. Przed podjęciem leczenia chirurgicznego pacjentkę skierowano na konsultację do Oddziału Protetyki Stomatologicznej Uniwersyteckiej Kliniki Stomatologicznej (OPS UKS) w Krakowie. W związku





**Ryc. 6 a, b.** Zmiana była dobrze odgraniczona lecz nieotorebkowana, posiadała nacieki z widocznymi układami komórek typu „indian-file-like” (widoczne w dolnej prawej części mikrofotografii) (a). Komórki rakowe wykazywały zróżnicowany wzorec wzrostowy. Głównie widoczne były formy kanalikowe wymieszane z silnie upakowanymi gniazdami komórek z rozproszonymi strukturami torbielowatymi, przewodowymi oraz sitowymi. Komórki nowotworowe głównie cechowały się średnim zróżnicowaniem lecz ogniskowo, zwłaszcza w upakowanych układach komórek obserwowano bardziej intensywny polimorfizm i proces anaplazji (b).



**Ryc. 7.** Wygojone i ustabilizowane tkanki podłoża protetycznego w szczęcie (2010).

z planowanym rozległym zabiegiem operacyjnym istniało wskazanie do wykonania płytki obturującej, celem zamknięcia przewidywanego ubytku struktur podniebienia [7]. Użytkowana przez pacjentkę proteza górna nie nadawała się do tego celu, ze względu na dokonane wcześniej korekty (Ryc. 3).

Rozpoznanie protetycznym w tym przypadku było bezzębie w szczęcie i zuchwie. Przed leczeniem chirurgicznym pobrano wycisk szczęki masą alginatową (Kromopan, Lascod, Italy) w OPS UKS w Krakowie. Podpadające części guza zostały zabezpieczone woskiem protetycznym przed pobraniem wycisku (Ryc. 4). Zastosowana modyfikacja zminimalizowała ryzyko krwawienia i uszkodzenia zmiany nowotworowej podczas wyjmowania wycisku z jamy ustnej.

W listopadzie 2009 r. w KO SU CM UJ w Krakowie guz został usunięty z marginesem 1 cm tkanek zdrowych w obrębie podniebienia miękkiego oraz języczka podniebiennego. Ze względu na makroskopowo podejrzany wyglądający fragment kostny usunięto go celem weryfikacji histopatologicznej. Podczas operacji doszło do wytworzenia połączenia pomiędzy jamą nosową a jamą ustną (Ryc. 5). Po zakończonym zabiegu chirurgicznym zaopatrzonego pacjenta podniebienną płytką obturującą celem zamknięcia wytworzonej komunikacji ustno-nosowej i optymalizacji warunków gojenia [7]. Uzyskany materiał operacyjny posłano do badania histopatologicznego. Jako wynik otrzymano: polimorficzny gruczolakorak o niskim stopniu złośliwości (PLGA – *Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the salivary gland*) (Ryc. 6a, b). Po zabiegu pacjentkę ponownie skierowano do OPS UKS celem zastosowania wczesnej protezy całkowitej górnej z obturatorem i protezy dolnej. Po okresie gojenia i ustabilizowaniu podłoża protetycznego w 2010 r. zastosowano nowe uzupełnienia (Ryc. 7).

Całkowita proteza górna została podścielona materiałem elastycznym (Mollosil<sup>®</sup> plus, Detax dental, Germany) ze względu na niewystarczającą szczelność w obrębie ubytków podłoża (Ryc. 8) [6]. Pacjentka systematycznie zgłaszała się do kontroli co 3 do 6 miesięcy. Materiał był systematycznie wymieniany. Okresowo dochodziło do infekcji grzybiczej (*Candida albicans*), którą leczono celowanym antybiotykiem [5]. Po pięciu latach, w 2014 r. dokonano wymiany uzupełnień protetycznych (Ryc. 9) oraz ich podścielenia materiałem elastycznym – Mollosil<sup>®</sup> plus – DETAX dental, Niemcy. Pacjentka pozostaje w stałej kontroli chirurgicznej i protetycznej. W analizowanym okresie nie doszło do wznowy zmiany nowotworowej.



**Ryc. 8.** Proteza całkowita górna podścielona miękkim materiałem do biologicznej odnowy tkanek (2010).



**Ryc. 9.** Nowe protezy zastosowanie 5 lat po leczeniu chirurgicznym (2014).

## DYSKUSJA

Gruczolakorak polimorficzny o małej złośliwości PLGA został po raz pierwszy opisany w 1983 r. przez dwa niezależne zespoły badawcze: Batsakis i wsp. oraz Freedman i wsp. [1, 3]. Nowotwór został wówczas nazwany rakiem z przewodów wyprowadzających oraz rakiem zrazikowym. Jest rzadkim, bezobjawowym, wolno rosnącym złośliwym guzem wywodzącym się z gruczołu ślinowego. Jest on najczęściej spotykany w obrębie podniebienia twardego lub miękkiego i jest drugim co do częstości złośliwym guzem gruczołów ślinowych. PLGA stanowią około 2% nowotworów gruczołów ślinowych. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni ze stosunkiem blisko 2:1. Pojawia się zwykle w 5 dekadzie, choć opisywano przypadki zachorowania od 16. do 95. roku życia. Okres bezobjawowy może trwać od kilku dni do 40 lat, średnio około 2 lata. Histologicznie nowotwór nie posiada torebki, chociaż jest zwykle dobrze odgraniczony. PLGA charakteryzuje się obecnością złożonego wzorca wzrostowego komórek. W obrazie mikroskopowym możemy wyróżnić układy kanalikowe, gruczolowe, brodawkowate, struktury torbielowate, beleczki kostne, gniazda sitowe oraz linearne nacieki pojedynczych komórek typu „Indian-file” (patrz Ryc. 6a, b). Guz ten cechuje się również zjawiskiem neurotropizmu. Z uwagi na możliwość szerzenia się nowotworu drogą limfatyczną, przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych występują u 9–33% przypadków. Pomimo ogólnie dobrego rokowania nawroty choroby notuje się w 17–24%. W diagnostyce różnicowej na szczególną uwagę zasługuje gruczolak wielopostaciowy (*Pleomorphic adenoma*). Guzy te często manifestują podobne obrazy kliniczne i niejednokrotnie generują poważne dylematy w diagnostyce histopatologicznej. Podstawowym sposobem leczenia guza o typie PLGA jest zabieg operacyjny z następową długoterminową obserwacją kliniczną pacjenta. Jest to nowotwór o niskim stopniu złośliwości, niemniej wymagający dokładnych i systematycznych kontroli ze względu na fakt, iż nawroty oraz rzadkie przerzuty odległe mogą wystąpić nawet wiele lat po operacji [2, 3, 8, 11].

W obserwowanym przypadku należy zwrócić szczególną uwagę na historię choroby pacjentki, sposób wcześniejszego leczenia oraz aspekt kontroli i edukacji chorego. Rzetelność okresowych badań kontrolnych oraz odstąpienie od korekt w zakresie patologicznie zmienionego podłoża protetycznego być może skłoniłoby pacjentkę do wcześniejszego szukania pomocy u chirurga lub laryngologa, a nie u stomatologa, co stworzyłoby szansę dla bardziej zachowawczego leczenia z pominięciem tak okaleczających zabiegów. Niejednokrotnie jako lekarze spotykamy się z moralnym dylematem, czy poprawić komfort życia pacjenta, jednocześnie akceptując pewną patologię, czy stanowczo odmówić takiego postępowania, mobilizując chorego do leczenia przyczyny, a nie łagodzenia objawów. Każdy lekarz niezależnie od specjalności powinien wykazywać się szczególną uwagą i dokładnością w badaniu, diagnozowaniu i leczeniu pacjentów, nie zapominając o nadrzędnej zasadzie: *primum non nocere*.

## PODSUMOWANIE

Pomimo bardzo rozległego guza, po zabiegu chirurgicznym powstały dwa niedużych rozmiarów ubytki w podniebieniu, które efektywnie zamknięto uzupełnieniem protetycznym i uzyskano pięcioletnie przeżycie pacjentki. Problematiczna lokalizacja guza oraz długi wywiad występowania zmiany skłaniają do dokładniejszej diagnostyki i obserwacji pacjentki. Podjęcie interdyscyplinarnego leczenia chirurgiczno-protetycznego w takich przypadkach jest konieczne, aby zminimalizować ryzyko powikłań pozabiegowych, poprawić warunki gojenia oraz zapewnić pacjentom jak największy komfort życia.

## PODZIĘKOWANIE

Autorzy pragną podziękować Prof. dr n. med. Dariuszowi Adamkowi za pomoc w interpretacji obrazu histologicznego.



## PIŚMIENNICTWO

1. Batsakis JG, Pinkston GR, Luna MA et al. Adenocarcinomas of the oral cavity: a clinicopathologic study of terminal duct carcinomas. *J Laryngol Otol.* 1983;97(9):825-835.
2. Evans HL, Batsakis JG. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands. A study of 14 cases of a distinctive neoplasm. *Cancer.* 1984;53(4):935-942.
3. Freedman PD, Lumerman H. Lobular carcinoma of intraoral minor salivary gland origin. Report of twelve cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;56(2):157-166.
4. Lethaus B, Lie N, de Beer F et al. Surgical and prosthetic reconsiderations in patients with maxillectomy. *J Oral Rehabil.* 2010;37(2):138-142.
5. Loster BW, Loster J, Wieczorek A, Ryniewicz W. Mycological analysis of the oral cavity of patients using acrylic removable dentures. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:951572.
6. Loster J, Wieczorek A. Kliniczna ocena miękkich silikonowych materiałów podścielających - Ufi Gel SC i Mollosil. *Porad Stomatol.* 2011;1:14-18.
7. Loster JE, Ryniewicz W, Gala A, Wieczorek A. Prosthetic obturators used in the treatment of cystic jaw bones. *J Stoma.* 2015;68(5):531-538.
8. Nagao T, Gaffey TA, Kay PA et al. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the major salivary glands: report of three cases in an unusual location. *Histopathology.* 2004;44(2):164-171.
9. Newton JT, Fiske J, Foote O et al. Preliminary study of the impact of loss of part of the face and its prosthetic restoration. *J Prosthet Dent.* 1999;82(5):585-590.
10. Olson ML, Shedd DP. Disability and rehabilitation in head and neck cancer patients after treatment. *Head Neck Surg.* 1978;1(1):52-58.
11. Ruiz-Godoy L, Suarez L, Mosqueda A, Meneses A. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of the parotid gland. Case report and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(1):E30-33.
12. Simon P, Mohan J, Surendran S, Sunantha S, Neeraj S. Reinvigorate Lives Through Prosthodontics In Bilateral Complete Maxillectomy Patient- A Case Report. *Indian J Dent Sci.* 2012;4(2):54-56.

**ADRES DO KORESPONDENCJI:****Jolanta E. Loster**

Katedra Protetyki Stomatologicznej, Instytut Stomatologii, Wydział Lekarski, UJ CM w Krakowie  
 ul. Montelupich 4  
 31-155 Kraków, Polska  
 tel. +48 124245442  
 e-mail: jolanta.loster@uj.edu.pl

**Nadesłano:** 24.10.2016**Zaakceptowano:** 02.02.2017

# RATUNKOWA KONIKOTOMIA W PRZEBIEGU USZKODZENIA GARDŁA I KRTANI – OPIS PRZYPADKU

## LIFE-SAVING CRICOTHYROIDOTOMY IN THROAT AND LARYNGEAL INJURIES – CASE STUDY

Maja Chrzanowska-Wąsik<sup>1</sup>, Leszek Sobiech<sup>2</sup>, Vadim Matsibora<sup>3</sup>, Tomasz Stankiewicz<sup>4</sup>, Mariusz Goniewicz<sup>1</sup>, Kamil Bednarz<sup>1</sup>, Patryk Rzońca<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU, UNIWERSYTET MEDYCZNY, LUBLIN, POLSKA

<sup>2</sup> SZPITALNY ODDZIAŁ RATUNKOWY WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO IM. STEFANA KARDYNAŁA WYSZYŃSKIEGO, LUBLIN, POLSKA

<sup>3</sup> ZAKŁAD DIAGNOSTYKI RADIOLOGICZNEJ WOJEWÓDZKIEGO SZPITALA SPECJALISTYCZNEGO IM. STEFANA KARDYNAŁA WYSZYŃSKIEGO, LUBLIN, POLSKA

<sup>4</sup> ODDZIAŁ OTOLARYNGOLOGICZNY CENTRUM ONKOLOGII ZIEMI LUBELSKIEJ IM. ŚW. JANA Z DUKLI, LUBLIN, POLSKA

### STRESZCZENIE

Obrażenia krtani stanowią niewielki odsetek przypadków następstw urazów zaopatrywanych na szpitalnych oddziałach ratunkowych (SOR). Obecnie dzięki coraz sprawniej funkcjonującemu systemowi państwowego ratownictwa medycznego, większej dostępności do obrazowych badań diagnostycznych oraz precyzji zabiegów chirurgicznych wykonywanych po urazie, systematycznie zmniejsza się śmiertelność oraz stopień kalectwa poszkodowanych po urazach. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek obrażenia wielonarządowego, w tym krtani i gardła, do którego doszło w czasie wykonywania prac rolniczych. U pacjentki po wstępnej diagnostyce zastosowano ratunkową konikotomię chirurgiczną z wykorzystaniem rurki intubacyjnej. Zabieg ten, mimo rozległych pourazowych uszkodzeń dróg oddechowych, spowodował udrożnienie dróg oddechowych, stabilizację stanu ogólnego poszkodowanej oraz dał czas na dalsze postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

**SŁOWA KLUCZOWE:** konikotomia chirurgiczna, uszkodzenia krtani, trudna intubacja, tomografia komputerowa

### ABSTRACT

The percentage of laryngeal injuries managed by hospital emergency departments is low. Currently, with the Emergency Medical Services working more efficiently, diagnostic imaging tools being more available and more precise surgical procedures after the injury, the mortality and disability rate among trauma victims is systematically decreasing. The given paper presents a case of a multiple organ trauma, including trauma to the larynx and throat, experienced during agricultural works. Life-saving surgical cricothyroidotomy using a tracheal tube was performed after preliminary diagnosis of the patient. This procedure, despite extensive traumatic injuries to the airways, led to airway management, patient stabilization and allowed to perform further diagnostic and therapeutic procedures.

**KEY WORDS:** surgical cricothyroidotomy, laryngeal trauma, difficult intubation, computer tomography

Wiad Lek 2017, 70, 2, cz. II, 410-414

### WSTĘP

Izolowane uszkodzenia w obrębie krtani i gardła wśród pacjentów szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR) występują rzadko, około 1 na 137 000 osób. Stanowią one mniej niż 1% wszystkich obrażeń zamkniętych szyi a śmiertelność w ich następstwie wynosi ponad 2%. Znaczną większość poszkodowanych stanowią mężczyźni [1, 2]. W badaniach innych autorów stwierdzono, że w ogólnej liczbie pacjentów przyjętych do SOR natychmiastowej interwencji otolaryngologicznej, głównie związanej z udrożnieniem dróg oddechowych, wymagało ponad 17% poszkodowanych. Natomiast wśród pacjentów z rozpoznanym uszkodzeniem krtani wykonania tracheotomii wymagało 67–72% pacjentów [3].

Część pacjentów z tego typu uszkodzeniami to osoby, które doznały obrażeń w czasie wykonywania prac rolniczych.

Mimo iż w Polsce zauważalna jest tendencja spadkowa liczby obrażeń spowodowanych pracami w rolnictwie (ogólna liczba poszkodowanych w 2006 r. - 20651 osób a w 2015 r. – 14380 osób), nadal stanowią one ważny problem społeczny, będący przyczyną kalectwa oraz dodatkowych obciążeń finansowych budżetu kraju [4]. Wielu autorów podkreśla zwiększającą się liczbę obrażeń szyi, czemu sprzyja zarówno szybki rozwój motoryzacji, mechanizacja pracy (także w rolnictwie), przestępczość oraz rosnąca popularność sportów ekstremalnych i kontaktowych szczególnie wśród osób młodych [5, 6].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek obrażenia wielonarządowego, w tym szyi u 59-letniej pacjentki, którego doznała w czasie wykonywania pracy w rolnictwie. Przyczyną obrażeń było częściowe wciągnięcie odzieży pacjentki przez ruchome elementy kombajnu.



## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 59 po około 45 minutach od urazu została przywieziona przez zespół ratownictwa medycznego (ZRM) do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR). Oddział został wcześniej powiadomiony przez ZRM o transporcie pacjentki po urazie. W skład zespołu oczekującego na pacjentkę w SOR wchodził: lekarz medycyny ratunkowej, anestezjolog, laryngolog, pielęgniarki i ratownicy medyczni. Do SOR pacjentka została przetransportowana w stanie dość ciężkim, była przytomna, oddychała samodzielnie, nie mogła mówić. W badaniu stwierdzono na skórze szyi otarcia w kształcie „bruzdy wisielczej”, wybroczyny krwotoczne na szyi i górnej części klatki piersiowej oraz na spojówkach gałek ocznych. Ponadto cichy, symetryczny szmer płucny, oddech podskórną szyi i górnej części klatki piersiowej. Zastosowano leczenie przeciwbólowe, przeciwobrzękowe, tlenoterapię (tlen w wysokim przepływie). Ze względu na narastające objawy niewydolności oddechowej, tj.: duszności, tachykardii, sinicy, hipoksemii podjęto decyzję o sedacji pacjentki oraz przyrządowym udrożnieniu dróg oddechowych. Pacjentkę poddano analgesacji, wykonano dwie nieudane (ze względu na obrzęk dróg oddechowych) próby intubacji przez usta. Zgodnie z algorytmem trudnej intubacji, w sytuacji gdy inne sposoby udrożnienia dróg oddechowych są niemożliwe, a stan pacjenta ulega drastycznemu pogorszeniu, podjęto decyzję o wykonaniu konikotomii chirurgicznej (Ryc. 1).

Po chirurgicznym przecięciu powłok stwierdzono wieloodłamowe złamanie w obrębie chrząstek krtani, częściowe oderwanie tkanek gardła od krtani oraz dolnego piętra krtani od tchawicy, a także oderwanie nagłośni. Obrażenia te uniemożliwiły wykonanie standardowej intubacji dotchawiczej przez usta, jak również zastosowanie typowego zestawu do konikotomii. Z uwagi na gwałtownie narastającą niewydolność oddechową odstąpiono od wykonania zabiegu gotowym zestawem do konikotomii i podjęto decyzję o założeniu klasycznej rurki intubacyjnej na poziomie krtani, częściowo separując złamane fragmenty chrząstki tarczowatej. Zastosowano oddech wspomagany. Założono sondę przełykowo-żołądkową (Ryc. 2).

Po udrożnieniu dróg oddechowych, stan pacjentki ustabilizował się i w trybie pilnym wykonano TRAUMA CT (tomografię komputerową głowy, kręgosłupa szyjnego, klatki piersiowej, jamy brzusznej). W badaniu stwierdzono: stabilne złamanie podstawy zęba przechodzące na trzon obrotnika, zmiażdżenie chrząstki tarczowatej, oderwanie nagłośni z rozkawałkowaniem chrząstek krtaniowych. W obrębie mięśni szyi oraz w tkance podskórnej rozległą odmę śródmięśniową i podskórną sięgającą otworu górnego klatki piersiowej oraz krwotoczne stłuczenie płuc i niewielką odmę śródpiersia. Nie stwierdzono krwiaka przymózgowego ani krwawienia śródmózgowego. W strukturach kostnych czaszki i twarzoczaszki nie stwierdzono szczelin złamania. W kanale kręgowym nie stwierdzono cech stenozy (Ryc. 3 i 4).

Po wstępnym zaopatrzeniu i wykonaniu badań obrazowych pacjentkę przewieziono na Oddział

Intensywnej Terapii (OIT), gdzie kontynuowano wentylację płuc respiratorem, wdrożono szerokospektralną antybiotykoterapię, wyrównano niedobory krwi i zaburzenia wodno-elektrolitowe. Z powodu uszkodzenia kręgosłupa szyjnego założono wyciąg czaszkowy, włączając jednocześnie leczenie przeciwobrzękowe. W drugiej dobie pobytu w OIT wykonano zabieg rekonstrukcji krtani, plastykę gardła środkowego i dolnego oraz tracheotomię z założeniem rurki T jako rusztowania dla szkieletu chrzęstnego krtani. W czasie zabiegu stwierdzono oderwanie prawej chrząstki nalewkowatej i rozerwanie błony śluzowej gardła dolnego i środkowego z obnażeniem okolicy przedkręgowej, z rozerwaniem obu zachyłków gruszkowatych (Ryc. 5–7).

Ze względu na utrzymujące się zaburzenia połykania w 10. dobie hospitalizacji wykonano gastrostomię celem prowadzenia żywienia enteralnego. Usunięto ją w chwili, gdy pacjentka samodzielnie zaczęła połykać.

W czasie dalszej hospitalizacji stan pacjentki ulegał stopniowej poprawie, była wielokrotnie konsultowana laryngologicznie, chirurgicznie, ortopedycznie. Została przeniesiona na Oddział Otolaryngologiczny Chirurgii Głowy i Szyi (OChG i Sz) w 42. dobie od urazu.

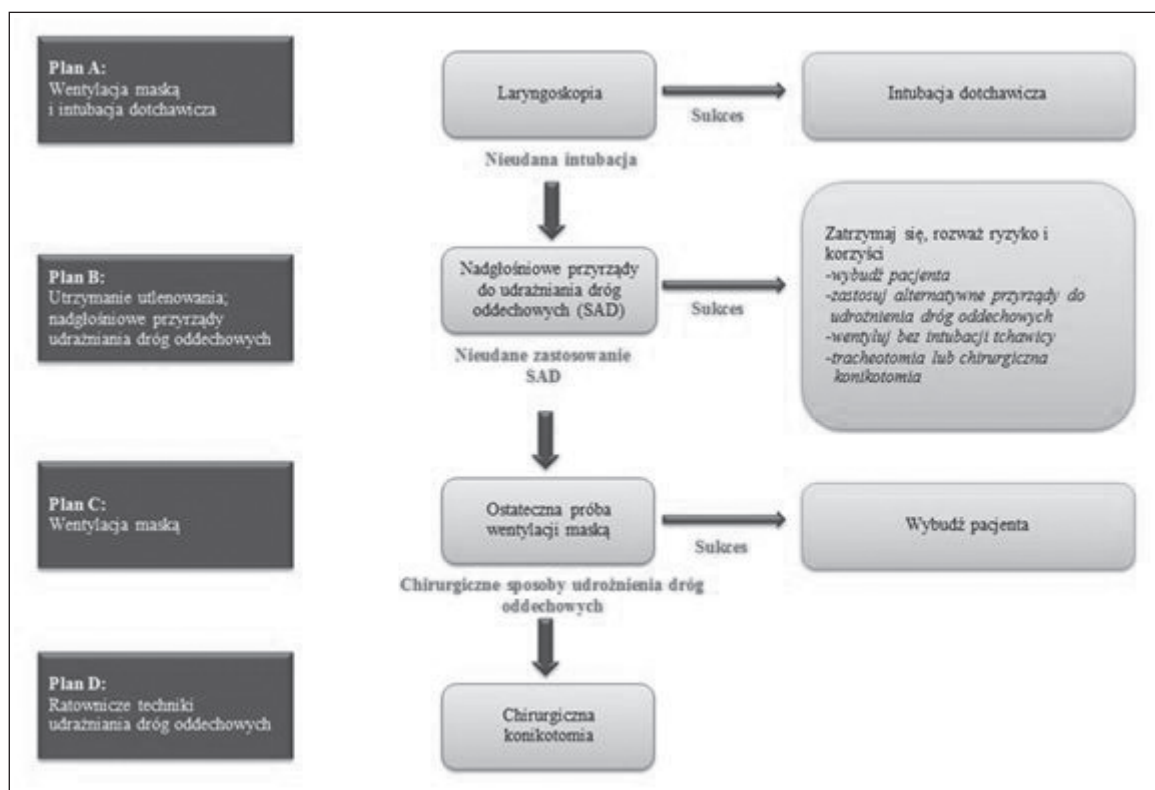
Mimo stosowanej od początku leczenia profilaktyki przeciwzakrzepowej, w czasie pobytu na Oddziale OChGiSz rozwinęła się zakrzepica naczyń głębokich kończyny dolnej prawej. Po wdrożeniu dodatkowego leczenia przeciwkrzepliwego objawy ustąpiły. Pacjentka opuściła szpital w stanie zadowolającym po 82 dniach leczenia.

Została ponownie przyjęta na Oddział OChGiSz z powodu utrzymujących się uciążliwych zaburzeń połykania. W trakcie powtórnej hospitalizacji rozważano kwalifikację do laryngektomii całkowitej. W wykonanym kontrolnym badaniu CT szyi stwierdzono: stan po urazie krtani, nagłośni, złamaniu chrząstki tarczowatej, stan po tracheostomii i złamaniu zęba obrotnika; zniekształconą i zwężoną krtani na wysokości nagłośni; pogrubiałą i zniekształconą chrząstkę nagłośni po stronie lewej; zrosniętą płytkę chrząstki tarczowatej z nachodzącymi na siebie dachówkowato odłamami; światło krtani drożne; struktury szyi prawidłowe, przestrzeń przykręgosłupowa nieposzerzona. Po uzyskaniu wyników badań diagnostycznych czasowo odstąpiono od wykonania zabiegu.

W chwili obecnej pacjentka nadal znajduje się pod stałą kontrolą Poradni Laryngologicznej i Foniatrycznej.

## OMÓWIENIE

Ze względu na specyficzne anatomiczne położenie krtani i elastyczność tkanek, jej izolowane uszkodzenia występują bardzo rzadko. Najczęściej współistnieją one z innymi obrażeniami m.in.: obrażeniami czaszkowo-mózgowymi (13%), penetrującymi obrażeniami szyi (9%), złamaniami kręgosłupa szyjnego (8%), uszkodzeniami przełyku (3%) [7]. Śmiertelność w przypadku urazów ostrych sięga 20% a tępych 40% głównie z powodu krwawień do dróg oddechowych i niewydolności oddechowej [3, 8, 9]. Częstość



**Ryc. 1.** Wytyczne trudnej intubacji (opracowanie własne na podstawie: DAS Difficult intubation guidelines – overview) [7]



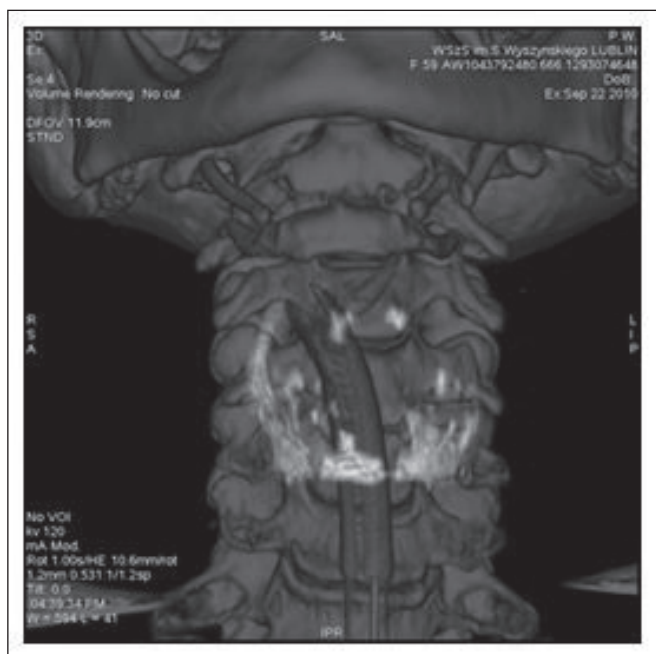
**Ryc. 2.** Konikotomia z użyciem rurki intubacyjnej (ze zbiorów Zakładu Diagnostyki Radiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie).



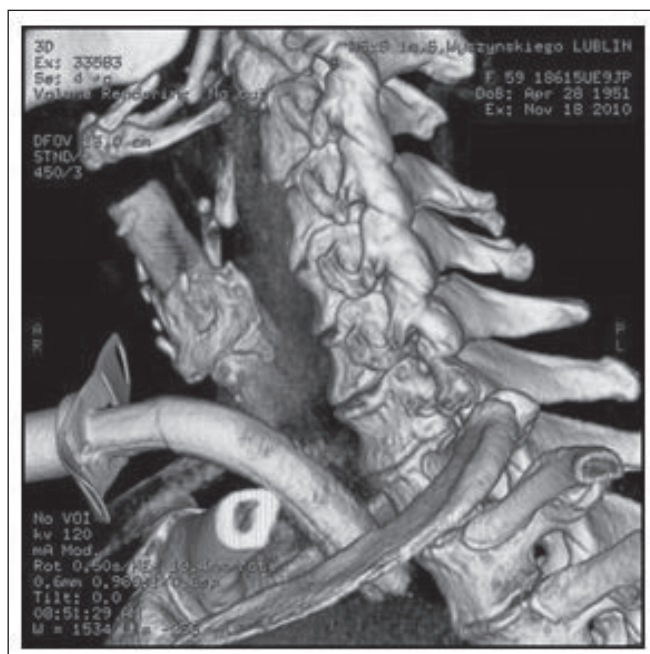
**Ryc. 3.** Uszkodzenie kręgosłupa w odcinku szyjnym (ze zbiorów Zakładu Diagnostyki Radiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie).

obrażeń krtani wzrasta wraz z wiekiem. Przypuszcza się, że ma to związek między innymi ze zmianami anatomicznymi w obrębie chrząstki tarczowatej, która ulega kostnieniu około 40. r.ż., co zwiększa jej podatność na uszkodzenia [10]. Jako główne przyczyny obrażeń w obrębie szyi wymienia się: bezpośrednie urazy tępe lub

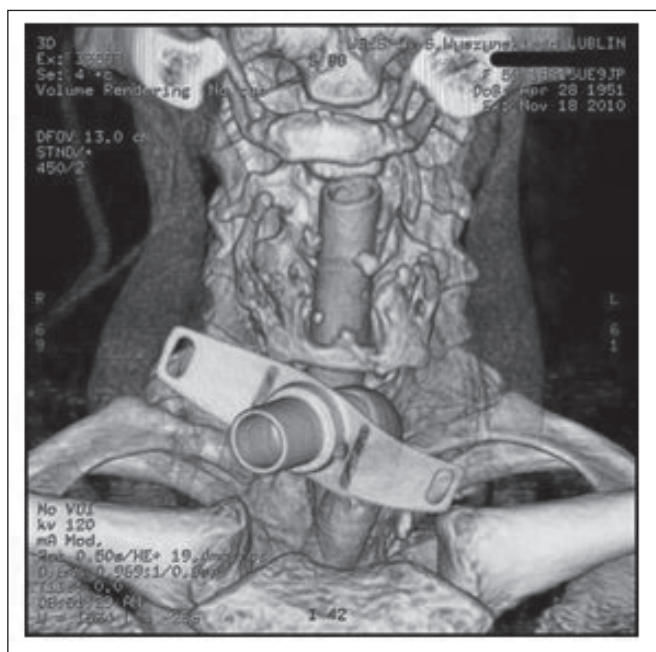
penetrujące, urazy typu *clothesline* („sznura do bielizny”) w wyniku powieszenia, uduszenia, urazów sportowych głównie jazdy na quadach i rowerach [11]. Obrażenia szyi związane z przerwaniem ciągłości dróg oddechowych cechują się dużą śmiertelnością i dlatego dokładne rozpoznanie miejsca oraz charakteru uszkodzenia wymaga połączenia wielu metod diagnostycznych, takich jak: klasyczne badanie laryngologiczne oraz nowoczesnych procedur, w tym CT, badanie wideoskopowe krtani, MRI kręgosłupa szyjnego [5, 12–15]. Zwiększa to w sposób znaczący szanse przeżycia poszkodowanego. Schaefer w 1982r. stworzył 5-stopniową klasyfikację uszkodzeń



**Ryc. 4.** Rurka intubacyjna w drogach oddechowych (ze zbiorów Zakładu Diagnostyki Radiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie).



**Ryc. 5.** Rekonstrukcja tomograficzna krtani i gardła, tracheotomia z założeniem rurki T (ze zbiorów Zakładu Diagnostyki Radiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie).



**Ryc. 6.** Rekonstrukcja tomograficzna krtani i gardła, tracheotomia z założeniem rurki T (ze zbiorów Zakładu Diagnostyki Radiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie).

krtani w zależności od mechanizmu uszkodzenia oraz wyników badań obrazowych [16].

Obrażenia szyi charakteryzują się dużą śmiertelnością głównie z powodu występowania ostrej niewydolności oddechowej i współistniejących obrażeń penetrujących



**Ryc. 7.** Stan po zabiegu rekonstrukcji (ze zbiorów Zakładu Diagnostyki Radiologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie).

klatki piersiowej [17]. Znajomość istniejących algorytmów postępowania w wypadku trudnej intubacji, podwyższanie jakości szkoleń służb ratunkowych w Polsce i szybszy transport do ośrodków specjalistycznych daje nadzieję na poprawę wskaźników przeżywalności pacjentów po tego typu urazach. Z doświadczeń dużych ośrodków medycznych wiadomo jednak, jak trudno jest ustalić jednolite standardy postępowania właśnie z powodu ich różnorodności, ciężkiego stanu pacjentów oraz obrażeń



towarzyszących. Skutkuje to bardzo indywidualnym sposobem postępowania w każdym przypadku obrażeń szyi, w tym krtani, tchawicy czy gardła [9, 14, 15]. „Złotym standardem” w wielu ośrodkach jest zastosowanie nowoczesnej nieinwazyjnej diagnostyki obrazowej: tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego. Natomiast dyskusyjne jest zastosowanie rekonstrukcji wielopłaszczyznowych, wirtualnej endoskopii do szybkiej oceny rozległości uszkodzenia [13, 15]. Nadal jednak najważniejszą zasadą wstępnego postępowania w przypadku obrażeń szyi i podejrzenia uszkodzenia dróg oddechowych jest utrzymanie drożności dróg oddechowych, prawidłowa wentylacja i tlenoterapia oraz stabilizacja kręgosłupa szyjnego (schemat ABC). Brak możliwości wykonania klasycznego zabezpieczenia dróg oddechowych poprzez wykonanie intubacji wymusza zastosowanie alternatywnych sposobów udrożnienia dróg oddechowych. Jednym z nich jest konikotomia chirurgiczna wykonywana w sytuacji, gdy udrożnienie innymi sposobami nie jest możliwe, np. w przypadku urazu twarzowo-czaszkowego, zwężenia dróg oddechowych uniemożliwiającego intubację (np. zapalenie, infekcja, odma, reakcja alergiczna, ciało obce, krwawienie do dróg oddechowych, wymioty). Przeciwwskazaniami do wykonania zabiegu są wiek poniżej 11. roku życia, zmiążdżenie krtani oraz wcześniej istniejące patologie krtaniowo-tchawicze uniemożliwiające zabieg [18]. Najważniejszymi czynnikami zwiększającymi szanse przeżycia poszkodowanych oraz zmniejszającymi kalectwo pourazowe pacjentów po urazie szyi z uszkodzeniem dróg oddechowych, w tym krtani, jest wczesne podejrzewanie obecności obrażenia, zabezpieczenie drożności dróg oddechowych w najszybszy możliwy sposób, szybki transport do szpitala, nieinwazyjna diagnostyka i dokładna ocena oraz wczesne specjalistyczne leczenie zapobiegające trwałym zaburzeniom mowy czy połykania [5, 12, 14, 19].

## PIŚMIENNICTWO

1. Lee RB. Traumatic injury of the cervicothoracic trachea and major bronchi. *Chest Surg Clin N Am*. 1997;7(2):285-304.
2. Jewett BS, Shockley WW, Rutledge R. External laryngeal trauma analysis of 392 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(8):877-880.
3. Bartnik W, Bartnik-Krystalska A. Open and closed laryngeal injuries. *Otolaryngol Pol*. 2003;57(4):527-530.
4. Kasa Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego. Wypadki przy pracy i choroby zawodowe rolników oraz działania prewencyjne KRUS w 2015 roku. [http://www.krus.gov.pl/fileadmin/moje\\_dokumenty/dokumenty/prewencja/statystyki/2016/Raport-prewencyjny-2015.pdf](http://www.krus.gov.pl/fileadmin/moje_dokumenty/dokumenty/prewencja/statystyki/2016/Raport-prewencyjny-2015.pdf) (access: 2017.02.27).
5. Minard G, Kudsk KA, Croce MA, Butts JA, Cicala RS, Fabian TC. Laryngotracheal trauma. *Am Surg*. 1992;58(3):181-187.
6. Olszewski J, Pietkiewicz P, Zielińska-Bliźniewska H, Foczański J, Urbaniak J. The case of the laceration of the neck with multilocal injuries to the pharyngeal wall and thyrohyoid membranae and vocal fold paralysis and tachykardia. *Lek Wojsk*. 2010;88(2):125-128.
7. Balcerzak J, Palac-Siczek M, Kornatowska K et al. The analysis of the admissions to the laryngological emergency service in Otolaryngology Department of Warsaw Medical University. *Otolaryngol Pol*. 2008;62(2):134-137.
8. Namysłowski G, Czecior E, Trybalska G, Pietraszek E, Nowińska E, Iwko J. Laryngeal trauma: clinical aspects. *Otolaryngol Pol*. 1994;48(4):340-343.
9. Akhtar S, Awan S. Laryngotracheal trauma: its management and sequelae. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(5):241-243.
10. Austin JR, Stanley RB, Cooper DS. Stable internal fixation of fractures of the partially mineralized thyroid cartilage. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101(1):76-80.
11. Frerk C, Mitchell VS, McNarry AF et al. Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubation in adults. *Br J Anaesth*. 2015;115(6):827-848.
12. Pietkiewicz P, Zielińska-Bliźniewska H, Urbaniak J, Olszewski J. Przypadek ran ciętych szyi penetrujących do gardła i górnego piętra krtani z krwiakiem gardła dolnego schodzącym do krtani. *Lek. Wojsk*. 2012, 90(2), 185-189.
13. Valerio P, Ivan M, Francisco R et al. Survival after traumatic complete laryngotracheal transection. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):837.e3-837.e4.
14. Jalisemail S, Zoccoli M. Management of laryngeal fractures a 10-year experience. *J Voice*. 2011;25(4):473-479.
15. Kim JP, Cho SJ, Son HY, Park JJ, Woo SH. Analysis of clinical feature and management of laryngeal fracture: recent 22 case review. *Yonsei Med J*. 2012;53(5):992-998.
16. Schaefer SD. Primary management of laryngeal trauma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1982;91(4 Pt 1):399-402.
17. Becker M, Duboé PO, Platon A et al. MDCT in the assessment of laryngeal trauma: value of 2D multiplanar and 3D reconstructions. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(4):W639-W647.
18. Fonseca RJ, Dexter Barber H, Powers MP, Frost DE. *Oral and Maxillofacial Trauma*. 4th ed., Saunders, Philadelphia, 2013.
19. Schaefer SD. The acute management of external laryngeal trauma. A 27-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(6):598-604.

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Maja Chrzanowska-Wąsik**

Zakład Ratownictwa Medycznego UM w Lublinie  
ul. Staszica 6, 20-081 Lublin,  
tel.: 81 718 75 10  
e-mail: maja.chrzanowska-wasik@umlub.pl,

**Nadesłano:** 09.03.2016

**Zaakceptowano:** 10.04.2017



PRACA ORYGINALNA  
ORIGINAL ARTICLE

## WCZESNE POWIKŁANIA OGRZEWANIA POZAUSTROJOWEGO

### EARLY COMPLICATIONS OF EXTRACORPOREAL REWARMING

Anna Jarosz<sup>1</sup>, Sylwester Kosiński<sup>2</sup>, Tomasz Darocha<sup>3,4</sup>, Tomasz Sanak<sup>5</sup>, Paweł Podsiadło<sup>6</sup>, Rafał Drwiła<sup>1,7</sup>, Robert Gałązkowski<sup>8</sup>

<sup>1</sup> ODDZIAŁ ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII, KRAKOWSKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY IM. JANA PAWŁA II, KRAKÓW, POLSKA

<sup>2</sup> ODDZIAŁ ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII SZPITAL SPECJALISTYCZNY CHOROÓB PŁUC IM. O. SOKOŁOWSKIEGO, TATRZAŃSKIE OCHOTNICZE POGOTOWIE RATUNKOWE, ZAKOPANE, POLSKA

<sup>3</sup> ODDZIAŁ ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII Z NADZOREM KARDIOLOGICZNYM SAMODZIELNY PUBLICZNY SZPITAL KLINICZNY NR 7 ŚLĄSKIEGO UNIwersYTETU MEDYCZNEGO W KATOWICACH GÓRNOŚLĄSKIE CENTRUM MEDYCZNE IM. PROF. LESZKA GIECA, KATOWICE, POLSKA

<sup>4</sup> KATEDRA ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII, ŚLĄSKI UNIwersYTET MEDYCZNY, KATOWICE, POLSKA

<sup>5</sup> ZAKŁAD MEDYCZYNY KATASTROF I POMOCY DORAŻNEJ KATEDRY ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII COLLEGIUM MEDIUM UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO, KRAKÓW, POLSKA

<sup>6</sup> POLSKIE TOWARZYSTWO MEDYCZYNY I RATOWNICTWA GÓRSKIEGO, POLSKA

<sup>7</sup> KATEDRA ANESTEZJOLOGII I INTENSywNEJ TERAPII, COLLEGIUM MEDICUM UNIwersYTETU JAGIELLOŃSKIEGO, KRAKÓW, POLSKA

<sup>8</sup> ZAKŁAD RATOWNICTWA MEDYCZNEGO, WARSZAWSKI UNIwersYTET MEDYCZNY, WARSZAWA, POLSKA

#### STRESZCZENIE:

**Wstęp:** Podstawą leczenia hipotermii jest zastosowanie w odpowiednim czasie efektywnego sposobu ogrzewania. Pacjenci w hipotermii głębokiej wymagają zaawansowanych technik pozaustrojowych. Ogrzewanie pozaustrojowe jest terapią nie pozbawioną powikłań, ale u większości pacjentów prawidłowo zakwalifikowanych do takiego leczenia prowadzi do stabilności hemodynamicznej, a przede wszystkim do pełnego powrotu funkcji neurologicznych, nawet po długotrwałej resuscytacji.

**Cel:** Podsumowanie powikłań obserwowanych podczas stosowania ECMO u pacjentów wychłodzonych, z analizą ich częstości w materiale własnym, oraz próbą wyjaśnienia ich etiopatogenezy i możliwości zapobiegania powikłaniom lub postępowania w przypadku ich wystąpienia.

**Materiał i metoda:** Przeanalizowano retrospektywnie dokumentację medyczną wszystkich 33 pacjentów w hipotermii głębokiej, którzy zostali zakwalifikowani do ogrzewania pozaustrojowego ECMO w konfiguracji żylna-tętnicza.

**Wnioski:** Na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów w głębokiej hipotermii, poddanych terapii ogrzewania pozaustrojowego autorom udało się zidentyfikować powikłania leczenia przy pomocy ECMO, w tym te specyficzne dla pacjentów wychłodzonych, których nie obserwuje się u pacjentów leczonych oksygenacją przezbłonową z innych wskazań.

**SŁOWA KLUCZOWE:** ogrzewanie pozaustrojowe, hipotermia głęboka, powikłania

#### ABSTRACT

**Background:** Application of appropriate method of rewarming is the key issue in the management of hypothermia. Severely hypothermic, life-threatening patients require advanced extracorporeal rewarming. Such procedure is not free of possible complications, yet, if the qualification for extracorporeal rewarming is correct, it guarantees restoration of hemodynamic stability, and what is the most important, leads to full neurologic recovery, even with long resuscitation times.

**The aim:** The summary of complications observed during extracorporeal rewarming with ECMO in severely hypothermic patients and analysis of their prevalence in managed group. Presentation of possible etiology and means of prevention of anticipated complications and suggested strategies of their treatment.

**Materials and methods:** Retrospective analysis of medical records of all 33 patients with severe accidental hypothermia, accepted for extracorporeal rewarming with veno-arterial ECMO.

**Conclusions:** Based on reviewed medical records of severely hypothermic patients subjected to extracorporeal rewarming it was possible to identify these complications of management, that are hypothermia related, and which are not to be seen in patients treated with ECMO for other reasons.

**KEY WORDS:** extracorporeal rewarming, deep hypothermia, complications

#### WSTĘP

Według danych GUS w Polsce w latach 2009–2013 śmierć z powodu wychłodzenia rozpoznano u 2198 osób, z czego 624 (28,3%) pacjentów zmarło w szpitalu [1]. Wiadomo, że

wychłodzenie występuje u zdecydowanie większej liczby osób i dane te są znacznie niedoszacowane. Aby zapewnić należytą opiekę pacjentom wychłodzonym, zwłaszcza tym w najcięższych stopniach wychłodzenia (Klasa III Szwaj-

carska – ciężki wstrząs kardiogeny oraz IV – zatrzymanie krążenia spowodowane wychłodzeniem) w lipcu 2013 powołano Centrum Leczenia Hipotermii Głębokiej (CLHG), działające w ramach Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Kliniki Chorób Serca, Naczyń i Transplantologii Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II, które zajmuje się konsultowaniem wszystkich pacjentów z rozpoznaną hipotermią z województwa małopolskiego. CLHG zajmuje się także prowadzeniem ogrzewania pozaustrojowego u pacjentów w III i IV klasie wychłodzenia, z wykorzystaniem pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej (ECMO) [2, 3]. Leczenie takie jest zgodnie z zaleceniami Europejskiej Rady Resuscytacji postępowaniem z wyboru w tej grupie pacjentów [4].

## CEL PRACY

Jak dotychczas brak jest jakichkolwiek publikacji przedstawiających problem wczesnych powikłań ogrzewania pozaustrojowego. Poniższa praca jest podsumowaniem powikłań obserwowanych podczas stosowania ECMO u pacjentów wychłodzonych, z analizą ich częstości w materiale własnym oraz próbą wyjaśnienia ich etiopatogenezy i możliwości zapobiegania powikłaniom lub postępowania w przypadku ich wystąpienia. Praca ta ma na celu pomoc innym ośrodkom zajmującym się pacjentami wychłodzonymi w antycypowaniu możliwych powikłań i ich zapobieganiu.

## MATERIAŁ I METODY

Autorzy przeanalizowali retrospektywnie dokumentację medyczną wszystkich 33 pacjentów leczonych przez personel Centrum Leczenia Hipotermii Głębokiej od lipca 2013 do grudnia 2016, którzy zostali zakwalifikowani do ogrzewania pozaustrojowego ECMO w konfiguracji tętniczo-żylniej (20 pacjentów w stadium zatrzymania krążenia – HT IV, 13 pacjentów niestabilnych hemodynamicznie – HT III). W grupie pacjentów w HT IV przeżyło 10 osób (50%). W grupie HT III przeżyło 9 pacjentów (69%). Spośród 19 pacjentów, którzy przeżyli ogrzewanie pozaustrojowe wszyscy charakteryzowali się w badaniu neurologicznym wynikiem 1 w skali CPC (*Cerebral Performance Category*) (pacjent przytomny, zorientowany i zdolny do pracy, możliwość istnienia mało nasilonych deficytów neurologicznych).

Na podstawie powyższej analizy zidentyfikowano powikłania występujące w trakcie leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii Kliniki Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, a następnie wyodrębniono te, które w ocenie autorów mają związek z procedurą ogrzewania pozaustrojowego i są związane ze stanem hipotermii. Autorzy przeanalizowali częstość ich występowania oraz zwrócili szczególną uwagę na te, które choć typowe dla dużej części pacjentów leczonych technikami pozaustrojowymi mają inny przebieg lub ciężkość w wyniku dodatkowego wychłodzenia pacjenta. Częstość występowania opisanych powikłań przedstawiono zbiorczo w Tabeli I.

## WYNIKI

Dla celów praktycznych omawiane problemy podzielono na:

1. Powikłania naczyniowe i związane z kaniulacją
2. Powikłania związane z prowadzeniem pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej
3. Powikłania związane z wychłodzeniem i stanami towarzyszącymi.

## POWIKŁANIA NACZYNIOWE I ZWIĄZANE Z KANIULACJĄ

### NIEDOKRWIENIE KOŃCZYNY DOLNEJ

Najczęściej wykorzystywanym do kaniulacji naczyń jest dostęp udowy, z kaniulacją tętnicy i żyły udowej, jedno- lub obustronnie. O ile w warunkach elektywnego zakładania wyżej wymienionych dostępów identyfikacja naczyń rzadko kiedy nastręcza trudności, w grupie pacjentów wychłodzonych bywa niekiedy bardzo trudna. Po pierwsze, problemem jest identyfikacja tętna u pacjenta w stanie zatrzymania krążenia i prowadzonej resuscytacji, ponadto ze względu na wychłodzenie i skrajną centralizację układu krążenia, średnica naczyń dostępnego kaniulacji znacznie się zmniejsza, co w połączeniu z obecną niekiedy rezydualną miażdżycą tętnic kończyn dolnych naraża tych pacjentów na szybkie wystąpienie ostrego niedokrwienia kończyny dolnej. Na szczęście ogrzewanie pozaustrojowe jest metodą leczenia, w której w porównaniu z innymi wskazaniami wspomaganie ECMO utrzymuje się stosunkowo niedługo (od kilkunastu do kilkudziesięciu godzin), co minimalizuje ryzyko wystąpienia tego powikłania.

### ODMROŻENIE KOŃCZYNY, W KTÓRĄ ZAŁOŻONE SĄ KANIULE UKŁADU ECMO

Narażenie na niską temperaturę otoczenia jest czynnikiem ryzyka wystąpienia nie tylko wychłodzenia całego organizmu, ale także powstania odmrożeń. Ich zakres ujawnia się zwykle dopiero w momencie reperfuzji i przywracania prawidłowej temperatury. Niestety wiedza z fazy przedszpitalnej na temat potencjalnych czynników sprzyjających powstaniu odmrożeń (np. odsłonięcie kończyny, zanurzenie w wodzie) niekiedy bywa pomijana, co w przypadku wykorzystania naczyń takiej kończyny do kaniulacji zwiększa ryzyko wystąpienia z jednej strony ostrego niedokrwienia, z drugiej nasilenia zmian odmrożeniowych przez upośledzenie przepływu krwi przez kończynę. Konieczne jest zatem zebranie szczegółowego wywiadu i dokładnego badania klinicznego pod kątem występowania odmrożeń.

### WYPADNIĘCIE KANIULI ECMO

Wysunięcie kaniuli ECMO, najczęściej podczas transportu lub czynności pielęgnacyjnych jest skrajnie niepożądanym i niebezpiecznym powikłaniem terapii pozaustrojowej.

### ZAPOWIETRZENIE UKŁADU ECMO

Do zapowietrzenia układu ECMO może dojść w przypadku prowadzenia resuscytacji płynowej bezpośrednio do układu ECMO. Wskazaniami do tak agresywnej płynoterapii może być ciężka hipowolemia względna spowodowana oporną wazoplegią, która bardzo często towarzyszy ogrze-

**Tabela I.** Wczesne powikłania terapii pozaustrojowej.

Powikłania naczyniowe i związane z kaniulacją	Niedokrwienie kończyny dolnej	9 osób
	Odmrożenie kończyny, w którą założony jest zestaw ECMO	1 osoba
	Wypadnięcie kaniuli ECMO	Brak
	Zapowietrzenie układu ECMO	Brak
	Zakażenie miejsca operowanego	1 osoba istotna klinicznie wymagająca dłuższej hospitalizacji.
	Zespół nieprawidłowej oksygenacji górnej części ciała	1 osoba
Powikłania związane z prowadzeniem pozaustrojowej oksygenacji przezbłonowej	Udar krwotoczny	1 osoba
	Występowanie innych krwotoków zagrażających życiu	4 osoby
	Zaburzenia czynności śródbłonna, ucieczka płynu do przestrzeni pozanaczyniowej	1 osoba istotnie klinicznie wymagająca laparotomii
Powikłania związane z wychłodzeniem i stanami towarzyszącymi	Hipotermia wtórna do innej choroby podstawowej	20 osób
	Zachłyśnięcie	1 osoba istotnie klinicznie – przedłużona terapia pozaustrojowa
	Złamania ściany klatki piersiowej lub uszkodzenie narządów klatki piersiowej podczas długotrwałej resuscytacji	3 osoby wiotka klatka piersiowa
	Zespoły majaczeniowe	5 osób
	Ostra niewydolność nerek	5 osób
	Samokontrastowanie się krwi w obrazie echokardiograficznym	1 osoba – zmiana decyzji terapeutycznej

waniu pozaustrojowemu pacjentów wychłodzonych. Zapowietrzenie układu ECMO, jeśli nie rozpoznane natychmiast obarczone jest dużą śmiertelnością, stąd bezpośredni dostęp do układu ECMO powinien być wykorzystywany do przetoczeń wyłącznie w ostateczności.

#### ZAKAŻENIE MIEJSCA OPEROWANEGO

Powikłanie to należy do odległych powikłań chirurgicznych. Czynniki predysponującymi do jego wystąpienia w grupie pacjentów wychłodzonych wydają się być: niski poziom higieniczny przed zdarzeniem, pośpiech w trakcie kaniulacji, szczególnie w przypadku pacjentów z zatrzymaniem krążenia, immunosupresja towarzysząca obniżeniu temperatury ciała, zmiany martwicze spowodowane jednoczasowym odmrożeniem. Dokładne antyseptyczne przygotowanie miejsca kaniulacji wraz okołoperacyjną profilaktyką antybiotykową minimalizują ryzyko rozwoju zakażenia miejsca operowanego.

#### ZESPÓŁ NIEPRAWIDŁOWEJ OKSYGENACJI GÓRNEJ CZĘŚCI CIAŁA

Powikłanie to jest stosunkowo rzadko widywanym problemem pacjentów leczonych przy pomocy ECMO, u których wykonano kaniulację naczyń kończyn dolnych. Polega ono na dysproporcji pomiędzy perfuzją, a co za tym idzie oksygenacją w górnej i dolnej połowie ciała, będącą wynikiem konkurencji napływu pomiędzy natywnym rzutem serca, a rzutem podawanym z kaniuli ECMO. Najczęściej do konkurencji takiej dochodzi w przypadku zachowanego, choć niedostatecznego rzutu serca, ewentualnie problemów z kaniulą żylną i niepełnym zdrenowaniem prawego

przedsionka. Niestety gorsza perfuzja i utlenowanie dotychczas górnej połowy ciała w tym naczyń wieńcowych oraz mózgowych, stąd niekiedy konieczna jest repozycja kaniul.

#### POWIKŁANIA ZWIĄZANE Z PROWADZENIEM POZAUSTROJOWEJ OKSYGENACJI PRZEBŁONOWEJ

##### UDAR KRWOTOCZNY

Udar krwotoczny u pacjentów wychłodzonych poddawanych terapii ECMO może być spowodowany wieloma czynnikami, do których należą: przewlekła heparynizacja niezbędna do utrzymania prawidłowej antykoagulacji pacjentów z wszczepionym sztucznym układem, prowadzenie „niefizjologicznego”, laminarnego, czyli niepulsacyjnego krążenia, zaburzenie naturalnej bariery krew-mózg w warunkach wychłodzenia lub agresywnego ogrzewania i resuscytacji płynowej, obecność poresuscytacyjnych zmian niedokrwiennych, wtórnie ukrwotoczonych. Sposobem na zmniejszenie ryzyka wystąpienia tego powikłania jest stosowanie heparynizowanych kaniul i układów ECMO i ograniczenie antykoagulacji ogólnoustrojowej oraz skracanie czasu trwania samej terapii, jak również szybki transport do ośrodka mogącego zapewnić ogrzewanie pozaustrojowe i tym samym minimalizowanie czasu prowadzenia wstępnej resuscytacji.

##### WYSTĘPOWANIE INNYCH KRWOTOKÓW ZAGRAŻAJĄCYCH ŻYCIU

Z przyczyn podobnych do opisanych powyżej można się spodziewać występowania ciężkich krwotoków z innych

narządów, w szczególności do przestrzeni zaotrzewnowej (uszkodzenie naczyń tej okolicy wskutek prób pobrania krwi do badań, założenia linii naczyniowej lub kaniulacji do ECMO), jamy otrzewnej (z powodu nierozpoznanych urazów narządów mięszkowych, w tym pierwotnych, prowadzących następnie do pogorszenia stanu zdrowia i wychłodzenia, lub wtórnych do prowadzonej resuscytacji), jam opłucnych/śródpiercia (w przebiegu uszkodzenia ściany i narządów klatki piersiowej mechaniczną kompresją, niekiedy wielogodziną) lub krwawienia z przewodu pokarmowego np. z żyłaków przełyku. W przypadku tych powikłań czasowa rezygnacja z antykoagulacji i zaopatrzenie chirurgiczne mają priorytet w postępowaniu z takim pacjentem.

#### **ZABURZENIA CZYNNOŚCI ŚRÓDBŁONKA, UCIECZKA PŁYNU DO PRZESTRZENI POZANACZYNIOWEJ**

Pacjenci skrajnie wychłodzeni bardzo często poddawani są agresywnej resuscytacji płynowej, zarówno w okresie przedszpitalnym, jak również już po podłączeniu układu do ogrzewania pozaustrojowego, co ma na celu próbę utrzymania prawidłowego ciśnienia perfuzyjnego oraz zapewnienie wystarczającej objętości wypełnienia układu ECMO. Zgodnie z naszym doświadczeniem, objętości przetaczane pacjentom wychłodzonym na wstępnym etapie leczenia są tym większe, im niższa temperatura ciała i im dłuższa faza resuscytacji, dochodząc niekiedy do kilkunastu litrów/dobę. Naturalnie tak agresywne uzupełnianie wolemii spowodowane jest przejściowym, zależnym od wychłodzenia, ale też związanym z głębokim wstrząsem i kwasica uszkodzeniem śródbłonna naczyniowego i jego przepuszczalności, stąd ucieczce płynu do przestrzeni pozanaczyniowej i jego tam kumulacji towarzyszy ciężka wewnątrznaczyniowa hipowolemia, nie reagująca często na dalszą resuscytację płynową ani na podawane leki wazopresyjne. Prowadzenie tak agresywnej terapii płynowej jest niestety konieczne do zapewnienia prawidłowego funkcjonowania układu do ogrzewania pozaustrojowego, ale należy się liczyć z jej konsekwencjami i niewydolnością szeregu narządów wtórna do ich obrzęku, w tym niewydolnością nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, obrzęku mózgu, obrzęku płuc, obrzęku tkanek miękkich i złym gojeniem się ran.

#### **POWIKŁANIA ZWIĄZANE Z WYCHŁODZENIEM I STANAMI TOWARZYSZĄCYMI**

##### **HIPOTERMIA WTÓRNA DO INNEJ CHOROBY PODSTAWOWEJ**

Niekiedy pierwotną przyczyną zatrzymania krążenia lub ciężkiego wstrząsu kardiogennego nie jest skrajne wychłodzenie, a choroba podstawowa, taka jak zatrucie np.: alkoholem nieetylowym, tlenkiem węgla, udar niedokrwieny lub krwotoczny, uraz, w tym uraz głowy z utratą przytomności, które powodują, że u pacjenta ekspozowanego na chłód otoczenia dochodzi wtórnie do rozwoju głębokiej hipotermii, maskującej objawy pierwotnego problemu zdrowotnego. Rokowanie, w tym rokowanie neurologiczne u takich pacjentów może z oczywistych przyczyn nie być

tak dobre, jak u pacjentów wyłącznie wychłodzonych, a w niektórych przypadkach (np. pacjenci urazowi, zatruci CO) ogrzewanie pozaustrojowe może wręcz pogorszyć ich stan. Stąd przy okazji kwalifikacji do ewentualnego ogrzewania pozaustrojowego niezwykle istotne jest dokładne zebranie wywiadu przez zespół ratownictwa medycznego na temat okoliczności zdarzenia od obecnych świadków.

#### **ZACHŁYŚNIĘCIE**

Nierzadko u pacjentów wychłodzonych poddawanych ogrzewaniu pozaustrojowego rozpoznawane jest zachłystowe zapalenie płuc. Powikłanie to jest wynikiem pogarszającego się stanu przytomności tak poszkodowanych pacjentów, aż do pełnej nieprzytomności włącznie w III i IV stadium wychłodzenia. Dodatkowym czynnikiem predisponującym jest spowodowane wychłodzeniem spowolnienie funkcji życiowych, w tym perystaltyki przewodu pokarmowego i opróżniania żołądka, ale także zwolnienie metabolizmu leków podawanych przy okazji prowadzenia resuscytacji, które nawet w odległych godzinach po podaniu mogą wpływać na perystaltykę i czynność zwieracza dolnego przełyku. Podobnie, wspomniana wcześniej agresywna resuscytacja płynowa i obrzęk błony śluzowej przewodu pokarmowego mogą upośledzać jego prawidłowe funkcjonowanie. Dlatego z jednej strony wczesne zabezpieczenie drożności dróg oddechowych jest niezwykle ważne w zapobieganiu zachłyśnięciu u pacjenta w głębokiej hipotermii, z drugiej strony manipulacje towarzyszące intubacji mogą niekiedy zaburzyć chwiejną równowagę pacjentów we wstrząsie kardiogenym spowodowanym wychłodzeniem i doprowadzić u nich do zatrzymania krążenia. Należy wziąć także pod uwagę problem leczenia zachłystowego zapalenia płuc – u jednego pacjenta leczonego w Centrum Leczenia Hipotermii Głębokiej układ ECMO utrzymywany był dłużej niż do uzyskania normotermii i stabilności hemodynamicznej, właśnie w związku z utrzymywaniem się ciężkiej niewydolności oddechowej w przebiegu zachłystowego zapalenia płuc. W takich wypadkach warto rozważyć zmianę układu ECMO z obciążonego większą liczbą powikłań układu żyłno-tętniczego, na układ żyłno-żylny, dedykowany leczeniu niewydolności oddechowej.

#### **ZŁAMANIA ŚCIANY KLATKI PIERSIOWEJ I USZKODZENIE NARZĄDÓW KLATKI PIERSIOWEJ PODCZAS DŁUGOTRWAŁEJ RESUSCYTACJI**

Ze względu na ochronne działanie niskiej temperatury i związane z tym dobre rokowanie neurologiczne, pacjenci w głębokich stadiach wychłodzenia są niejednokrotnie poddawani kilkudziesięciu- lub kilkusetminutowej resuscytacji (w naszym materiale 107–405 minut), znacznie dłuższej niż w przypadku zatrzymania krążenia z innych przyczyn. Stąd obecność powikłań mechanicznej kompresji klatki piersiowej, w tym złamań ściany klatki piersiowej lub uszkodzenia narządów klatki piersiowej. Ciężkość tych powikłań jest także większa ze względu na heparynizację prowadzoną w trakcie terapii ECMO. Należy pamiętać o możliwości wystąpienia takich powikłań i aktywnie je wykluczać.



## ZESPOŁY MAJACZENIOWE

Spśród czynników ryzyka częstego występowania zespołów majaczeniowych w grupie pacjentów głęboko wychłodzonych wspomnieć należy: długotrwałe stany hipoperfuzji mózgowej (ciężki wstrząs kardiogeny, zatrzymanie krążenia), potencjalne uszkodzenie niedokrwiennie lub krwotoczne mózgu (opisane powyżej), zespoły odstawienne związane z nadużywanych substancji psychoaktywnych lub zmniejszaniem dawek opioidowych leków przeciwbólowych i nasennych, zatrucia substancjami neurotoksycznymi (np. glikolem, alkoholem metylowym). Leczenie zespołu majaczeniowego w tej grupie pacjentów nie różni się od postępowania w populacji ogólnej, ale ze względu na heparynizację zawsze należy wykluczyć obecność krwawienia śródczaszkowego.

## OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Powikłaniem występującym z różnym nasileniem u wszystkich pacjentów głęboko wychłodzonych jest ostra niewydolność nerek. Głównym powodem jej wystąpienia wydaje się być hipoperfuzja nerek w przebiegu ciężkiego wstrząsu kardiogenego lub zatrzymania krążenia, spożycie substancji nefrotoksycznych poprzedzające wychłodzenie oraz obecna wyjściowo przewlekła niewydolność nerek. Czynnikiem wyzwalającym może być również masywna rhabdomyoliza, będąca następstwem drżeń mięśniowych obecnych na wcześniejszych etapach wychłodzenia. Leczeniem z wyboru w przypadkach całkowitej anurii jest wczesne wdrożenie ciągłych technik nerkozastępczych, u wszystkich naszych pacjentów tak leczonych uzyskano powrót spontanicznej diurezy i normalizację funkcji nerek.

## SAMOKONTRASTOWANIE SIĘ KRWI W OBRAZIE ECHOKARDIOGRAFICZNYM

Echokardiografia jest metodą z wyboru w ocenie czynności mięśnia sercowego oraz złotym standardem przy pozycjonowaniu kaniul do układu ECMO. W przypadkach skrajnie obniżonej frakcji wyrzutowej (klasa III) lub całkowitej akinezy mięśnia sercowego (klasa IV) obserwuje się niekiedy samokontrastowanie się krwi, co u pacjentów w normotermii może sugerować wewnątrzsercowe wykrzepianie. U pacjentów skrajnie wychłodzonych, ogrzewanych przy pomocy terapii pozaustrojowej prawdopodobieństwo wystąpienia takiego powikłania jest minimalne ze względu na stosowanie antykoagulacji ogólnoustrojowej, przeciwwzkrzepowe działanie niskiej temperatury oraz zmianę reologicznych właściwości krwi w niskich temperaturach. Wydaje się, że objaw samokontrastowania się krwi jest artefaktem w badaniu obrazowym i nie wymaga szybszego ogrzewania pacjenta i tym samym szybszego przywrócenia własnej czynności skurczowej serca. Przyspieszenie ogrzewania pacjenta może wręcz wiązać się z występowaniem powikłań, takich jak: embolizacja powietrzna, oporna wazoplegia, niestabilność hemodynamiczna, ciężki zespół reperfuzyjny. Zauważone samokontrastowanie się krwi wymaga obserwacji i monitorowania, ale przy braku innych objawów wykrzepiania wewnątrznaczyniowego powinno być uznane za artefakt.

## DYSKUSJA

Analizując przyczyny występowania wyżej opisanych powikłań, trudno wskazać jednoznacznie, czy są one spowodowane czystym działaniem niskiej temperatury na organizm, obecnością niejednokrotnie ciężkich schorzeń współistniejących, przewlekłym wyniszczeniem organizmu i złym stanem biologicznym spowodowanym niskim statusem społecznym i zaniedbaniem alimentacyjno-higienicznym, czy wreszcie są związane z ciężkim wstrząsem kardiogenym lub stanem zatrzymania krążenia utrzymującym się niekiedy przez kilka godzin (maksymalny czas zatrzymania krążenia w badanej grupie wynosił 405 minut (107–405 minut) [5]. W przypadku poszkodowanych w warunkach górskich prowadzenie resuscytacji w trakcie akcji ratunkowej lub ewakuacji jest trudne, niejednokrotnie jest możliwe wyłącznie w trybie przerywanym [6], stąd można przypuszczać, że postępujące niedotlenienie tkanek, a nie wyłącznie czynnik temperatury wpływać może na występowanie ciężkich zaburzeń metabolicznych i wodno-elektrolitowych. Z drugiej strony wyłącznie głębokiemu wychłodzeniu i związanemu z nim skrajnemu spowolnieniu metabolizmu zawdzięczać można fakt, że nawet po tak długiej resuscytacji możliwy jest nie tylko całkowity powrót do pełnej stabilności hemodynamicznej, ale przede wszystkim brak ubytków neurologicznych [7–10].

Śmiertelność w hipotermii wynosi 20–90% i zależy od stopnia i postaci hipotermii, chorób współistniejących i prawdopodobnie od sposobu ogrzewania [11–13].

Wydaje się także, że podstawą sukcesu terapeutycznego w tej grupie chorych jest przede wszystkim prawidłowa kwalifikacja do ogrzewania pozaustrojowego, nie tylko pozytywna – poprawne zidentyfikowanie pacjentów w III i IV klasie szwajcarskiej, ale także wykluczenie tych pacjentów, u których ryzyko wystąpienia powikłań zależnych od wdrożenia tej metody przewyższa potencjalną możliwość ogrzania przy pomocy układu ECMO [14].

## WNIOSKI

Na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów w głębokiej hipotermii, poddanych terapii ogrzewania pozaustrojowego autorom udało się zidentyfikować powikłania leczenia przy pomocy ECMO, w tym te specyficzne dla pacjentów wychłodzonych, których nie obserwuje się u pacjentów leczonych oksygencją przezbłonową z innych wskazań.

Najważniejsze wnioski z przeprowadzonej analizy to:

- ze względu na duże ryzyko rozwoju ostrego niedokrwienia kończyny związanej z kaniulacją do układu ECMO należy zwracać uwagę na wywiad mogący wskazywać na zmiany odmrożeniowe w zakresie kończyny dolnej oraz w miarę możliwości ograniczać czas trwania wspomaganie układem ECMO;
- zapobieganie powikłaniom krwotocznym zarówno w zakresie centralnego systemu nerwowego oraz pozostałych narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej polega na ograniczaniu stosowania antykoagulacji systemowej na rzecz heparynizowanych układów do ECMO. Aktywne krwawienia wymagają zaopatrzenia chirurgicznego;

- obecność schorzeń towarzyszących, zwłaszcza powodujących wtórne wychłodzenie niejednokrotnie pogarsza rokowanie u pacjentów w hipotermii, stąd niezwykle istotne jest dokładne zebranie wywiadu dotyczącego okoliczności zdarzenia w kontekście celowości wdrożenia ogrzewania pozaustrojowego;
- ogrzewanie pozaustrojowe jest terapią nie pozbawioną powikłań, ale u większości pacjentów prawidłowo zakwalifikowanych do takiego leczenia prowadzi do stabilności hemodynamicznej, a przede wszystkim do pełnego powrotu funkcji neurologicznych, nawet po długotrwałej resuscytacji.

## PIŚMIENNICTWO

1. Zgony w latach 2009–2013 na terenie Polski. Centralne Informatorium GUS, Warszawa 2015.
2. Darocha T, Kosiński S, Jarosz A et al. Zasady postępowania w wychłodzeniu – małopolski program pozaustrojowego leczenia hipotermii. *Kardiologia Polska* 2015;73(9): 789–794.
3. Darocha T, Kosiński S, Jarosz A, Gałązkowski R, Sadowski J, Drwiła R. Severe Accidental Hypothermia Center. *Eur J Emerg Med*. 2014 Oct 9. [Epub ahead of print]
4. Truhlar A, Deakin CD, Soar J et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148–201
5. Kosinski S, Darocha T, Jarosz A, et al. The longest persisting ventricular fibrillation with an excellent outcome – 6h 45min cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016;105:e21–2. doi: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.022.
6. Gordon L, Paal P, Ellerton J.A., Brugger H, Peek GJ, Zafren K. Delayed and intermittent CPR for severe accidental hypothermia. *Resuscitation* 2015;90:46–4.
7. Hagerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J. Neurochem*. 1975;24:311–316.
8. Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG. Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:21–28.
9. Gilbert M, Busund R, Skagseth A, Nilsen PA, Solbø JP. Resuscitation from accidental hypothermia of 13.7 degrees C with circulatory arrest. *Lancet* 2000;355:375–376.
10. Meyer M, Pelurson N, Khabiri E et al. Sequela-free long-term survival of a 65-year-old woman after 8 hours and 40 minutes of cardiac arrest from deep accidental hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):e1–2.
11. Mégarbane B, Axler O, Chary I, Pompier R, Brivet FG. Hypothermia with indoor occurrence is associated with a worse outcome. *Intensive Care Med* 2000;26:1843–1849.
12. Farstad M, Andersen KS, Koller ME, Grong K, Segadal L, Husby P. Rewarming from accidental hypothermia by extracorporeal circulation: a retrospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:58–64.
13. Ruttman E, Weissenbacher A, Ulmer H, Müller L, Höfer D, Kilo J, Rabl W, Schwarz B, Laufer G, Antretter H, Mair P. Prolonged extracorporeal membrane oxygenation-assisted support provides improved survival in hypothermic patients with cardiocirculatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 34:594–600.
14. Jarosz A, Kosiński S, Darocha T, Paal P, Gałązkowski R, Hymczak H, Drwiła R. The problems and pitfalls of qualification for extracorporeal rewarming in severe accidental hypothermia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 2016;30(6):1693–1697.

---

## ADRES DO KORESPONDENCJI:

**Anna Jarosz**

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II  
ul. Prądnicka 80; 31-202 Kraków  
e-mail: anna-jarosz@hotmail.com

**Nadesłano:** 10.04.2017

**Zaakceptowano:** 10.05.2017

# V Świętokrzyskie Spotkania Reumatologiczne

Polsko – Kanadyjskie Forum Dyskusyjne

26-27.05.2017 r.

Hotel Uroczysko  
w Cedzynie k. Kielc



Patronat naukowy:

**Dr n. med. Józef Gawęda**

Świętokrzyskie Centrum Reumatologii w Końskich

**Prof. dr hab. n. med. Anna Filipowicz-Sosnowska**

Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji  
im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher

**Prof. dr hab. n. med. Wojciech Olszyński**

Saskatoon Osteoporosis Centre - Canada

Organizator Konferencji:



**Batumi Conference & Event Agency**

ul. Sielanki 9a, 02-946 Warszawa

tel.: 22 885 89 47

e-mail: [biuro@batumi-agency.pl](mailto:biuro@batumi-agency.pl)

[www.batumi-agency.pl](http://www.batumi-agency.pl)

## PLANOWANE TEMATY KONFERENCJI

- Historia reumatologii polskiej.
- Najważniejsze problemy reumatologii polskiej – Quo Vadis?
- Program zdrowotny w reumatologii.
- Leczenie uzdrowiskowe schorzeń reumatycznych.
- Rehabilitacja w reumatologii ze szczególnym uwzględnieniem fizykoterapii, masażu i kinezyterapii.
- Pacjent nigdy przedtem na leczeniu biologicznym – etapy postępowania.
- Pacjent na leczeniu biologicznym – etapy postępowania.
- Spondyloartropatie – postępowanie od podstawowego do T2T ze szczególnym uwzględnieniem leczenia biologicznego.
- Skuteczność leków biologicznych stosowanych w układowych chorobach tkanki łącznej.
- Leki biopodobne – aspekty praktyczne i znaczenie w terapii chorób reumatycznych oraz fakty i mity.
- Skuteczność leków biologicznych stosowanych w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.
- Nowe terapie biologiczne – zastosowanie w reumatologii.
- Stan leczenia biologicznego w Polsce.
- Co nowego w leczeniu i diagnostyce twardziny układowej.
- „Gut biota” – wspaniały nowy koncept.
- Uveitis w połączeniu z reumatologią.
- Osteoporoza – jak długo i bezpiecznie leczyć? Denosumab czy bisfosfony. Nowości ASBMR.
- Praktyczne postępowanie w krystalopatiach.
- Programy zdrowotne w reumatologii – a co z dietą?
- Zastosowanie PRP – od dermatologa do reumatologa.
- Choroba zwyrodnieniowa – fizjoterapia, kinezyterapia, balneoterapia oraz leczenie miejscowe steroidami, viscosuplementacja, PRP.
- Postępy w badaniach obrazowych i ich znaczenie w diagnostyce i monitorowaniu chorób reumatycznych – RTG, USG, TK, MRI, PET, Scyntygrafia, Kapilaroskopia.
- Borelioza jako problem społeczny.
- Odrębności w leczeniu chorób reumatycznych chorych w podeszłym wieku.
- Niesteroïdowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie.
- Antybiotyki w reumatologii.
- Kliniczne i molekularne aspekty terapii glikokortykosteroidami.
- Leki modyfikujące przebieg choroby – terażniejszość i przyszłość.
- Muzykoterapia w reumatologii.

## INFORMACJE ORGANIZACYJNE

- Uczestnictwo w Konferencji jest bezpłatne (dla Gości zaproszonych przez firmy)
- Zgłoszenia indywidualne:
  - koszt uczestnictwa w konferencji: 400 zł netto + 23% VAT (492 zł brutto)
  - koszt noclegu:
    - 330 zł netto + 23% VAT (405,90 zł brutto) / doba – pokój 1-osobowy ze śniadaniem
    - 380 zł netto + 23% VAT (467,40 zł brutto) / doba – pokój 2-osobowy ze śniadaniem
- Organizator Konferencji zapewnia Uczestnikom:
  - udział w sesjach naukowych, certyfikat uczestnictwa
  - serwis kawowy w przerwach obrad, lunch w dniach 26 i 27.05.2017 r., kolację w dniu 26.05.2017 r.
  - nocleg na noc 26/27.05.2017 r. w Hotelu Uroczysko w Cedzynie k./Kielc (liczba pokoi w hotelu jest ograniczona i będzie gwarantowana zgodnie z dostępnością w kolejności nadsyłania zgłoszeń)
- Liczba miejsc na Konferencji jest ograniczona. Rejestracja Uczestników odbywać się będzie według kolejności nadsyłanych zgłoszeń przez firmy zapraszające
- Kwestionariusz zgłoszeniowy będzie dostępny na stronie [www.batumi-agency.pl](http://www.batumi-agency.pl) w zakładce „Aktualności” od 02.01.2017
- Uczestnicy Konferencji otrzymają certyfikaty potwierdzające punkty edukacyjne Okręgowej Izby Lekarskiej



# PHILIPS

## NOWE MOŻLIWOŚCI MONITOROWANIA ZABIEGÓW BADANIAMI OBRAZOWYMI

- Philips Azurion to innowacyjna platforma do wykonywania zabiegów monitorowanych badaniami obrazowymi, opracowana we współpracy z wiodącymi szpitalami na świecie. Umożliwia ona lekarzom łatwe i pewne wykonywanie szerokiego zakresu zabiegów, optymalizując wydajność pracy w gabinecie zabiegowym i gwarantując najwyższej jakości opiekę nad pacjentami.
- Platforma Azurion jest obsługiwana przez ConnectOS, nowo opracowany system operacyjny Philipsa, optymalizujący pracę systemów informatycznych, wyposażony w prosty w obsłudze i intuicyjny interfejs użytkownika z dostępem do informacji w czasie rzeczywistym przy różnych stanowiskach w pracowni zabiegowej.

Warszawa, Polska – Royal Philips (NYSE: PHG, AEX: PHIA), lider rynku technologii medycznych oraz rozwiązań dla szpitali, uruchomił na całym świecie platformę nowej generacji Azurion służącą do wykonywania zabiegów monitorowanych badaniami obrazowymi. Azurion to innowacyjny produkt w segmencie rozwiązań zintegrowanych dostępnych na szybko rozwijającym się rynku terapii monitorowanych obrazowo.

Nowa platforma to wynik wieloletniego programu rozwojowego realizowanego przez Philips w ścisłej współpracy z lekarzami. Funkcjonalność, łatwość w obsłudze oraz intuicyjny interfejs użytkownika to tylko niektóre elementy ułatwiające lekarzom szybkie i pewne wykonywanie zabiegów.



Azurion to nowej generacji platforma do wykonywania zabiegów monitorowanych badaniami obrazowymi i najnowsze rozwiązanie Philipsa w segmencie rozwiązań zintegrowanych. Oferuje pełen zakres ustawień w odniesieniu do szerokiego wachlarza zabiegów monitorowanych obrazowo. Są to między innymi ustawienia dla zabiegów rutynowych wykonywanych w dużych ilościach, jak i elastyczne ustawienia pod kątem bardziej skomplikowanych czynności. Gromadząc dane o zabiegach pochodzące z różnych źródeł, takich jak systemy obrazowania, urządzenia zabiegowe, narzędzia nawigacji chirurgicznej czy dokumentacja medyczna pacjentów, platforma Azurion zapewnia personelowi medycznemu kontrolę i dostęp do informacji niezbędnych do skutecznego przeprowadzania procedur.

Platforma Azurion wyposażona jest w ponad 1000 nowych komponentów, w tym zaawansowany detektor płaski i nowy system operacyjny ConnectOS opracowany przez Philips dla zapewnienia sprawnej integracji wszystkich technologii stosowanych w pracowni zabiegowej i przekazujących informacje w czasie rzeczywistym. Współpraca między wszystkimi komponentami gwarantuje wysoką jakość obrazu przy zachowaniu ultra niskiej dawki promieniowania rentgenowskiego i jednoczesnym przetwarzaniu obrazów w czasie rzeczywistym przy wielu różnych stanowiskach pracy znajdujących się w pracowni zabiegowej. Równolegle działające technologie pozwalają lekarzom na wykonywanie wielu różnych zadań jednocześnie, co pozwala zaoszczędzić cenny czas bez pogorszenia jakości świadczonej opieki zdrowotnej. Dodatkowo, platforma Azurion jest wyposażona w karty zabiegowe, które umożliwiają lekarzom wstępne programowanie rutynowych czynności i zapisywanie indywidualnych preferencji użytkownika, przyczyniając się do ograniczenia ilości błędów na etapie przygotowania pacjenta do zabiegu oraz skrócenia czasu takiego przygotowania i wykonywania procedur.

Ogromne korzyści dla pacjentów i lekarzy wynikające z przeprowadzania małoinwazyjnych zabiegów sprawiają, że segment ten dynamicznie rośnie. Zabiegi małoinwazyjne są stosowane w leczeniu niektórych guzów, tętniaków, niedrożności naczyń krwionośnych, zaburzeń rytmu pracy serca i wad zastawki serca metodami terapii cewnikowej. Poza zmniejszeniem dyskomfortu pacjentów i krótszym czasem rekonwalescencji, kolejną korzyścią jest możliwość leczenia pacjentów, którzy mieliby niewielkie szanse na przeżycie otwartej operacji. Należy pamiętać, że podczas tego typu zabiegów lekarze nie widzą, ani nie dotykają bezpośrednio operowanego przez siebie organu. Skuteczne technologie obrazowania, pomiaru i nawigacji chirurgicznej są zatem kluczowe dla monitorowania tego typu terapii. Stosowane w pracowniach zabiegowych umożliwiają identyfikację i wizualizację docelowych tkanek i organów oraz umieszczanie implantów, co znacznie zwiększa szansę na sukces leczenia.

Szczegółowe informacje o platformie Azurion są dostępne na [www.philips.com/azurion](http://www.philips.com/azurion)







## WYDZIAŁ MEDYCZNY UCZELNI ŁAZARSKIEGO GOTOWY DO PRZYJĘCIA PIERWSZYCH STUDENTÓW.

**REKRUTACJA NA KIERUNEK LEKARSKI ROZPOCZNIE SIĘ 5 MAJA 2017 R.**

Uczelnia Łazarskiego pragnie poinformować o pomyślnym zakończeniu procesu przygotowań do rozpoczęcia pierwszej rekrutacji na kierunek lekarski Wydziału Medycznego, która rozpocznie się 5 maja 2017 r.

Uczelnia jest gotowa do przyjęcia studentów na pierwszy rok medycyny i zapewnienia im wysokiego poziomu kształcenia zarówno przedklinicznego, jak i klinicznego, zgodnie ze wszystkimi wymaganiami Ministra Zdrowia i Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

Rektor Uczelni Łazarskiego prof. dr hab. Krystyna Iglicka-Okólska z satysfakcją podkreśla, że „Uczelnia Łazarskiego wielokrotnie dowiodła bardzo wysokiej jakości kształcenia swoich studentów; m.in. zajmując czołowe miejsca w rankingach polskich i europejskich, uzyskując walidację uczelni brytyjskich i akredytację amerykańską. Z taką samą troską o jakość nauczania podeszliśmy do organizacji studiów na kierunku lekarskim Wydziału Medycznego. Nawiązaliśmy współpracę m.in. z uczelniami medycznymi w USA i Wielkiej Brytanii, czerpiąc od nich dobre wzorce organizacji i nadzoru nad standardami procesu kształcenia”.

Uczelnia Łazarskiego zwróciła się do Ministra Zdrowia z wnioskiem o przyznanie limitu 60 miejsc na studia na Wydziale Medycznym w roku akademickim 2017/2018. Na liście nowych partnerów Wydziału Medycznego naszej uczelni znajdują się m.in.: Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Stefana Wyszyńskiego, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher oraz kilkanaście warszawskich i mazowieckich szpitali marszałkowskich, powiatowych, miejskich publicznych i niepublicznych.

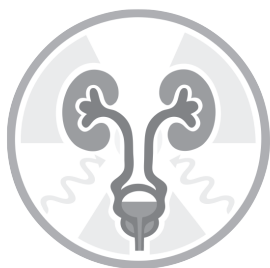
Pani Rektor dodaje: „Nowe umowy partnerskie zawarte ze szpitalami o najwyższym poziomie referencyjności gwarantują naszym przyszłym studentom dostęp do wyspecjalizowanej wiedzy i praktyki klinicznej. Dzięki korzyściom z kształcenia w małych grupach, nasze studia lekarskie będą miały elitarny charakter”.

Program studiów medycznych Uczelni Łazarskiego zapewni absolwentom doskonałe przygotowanie do wykonywania zawodu lekarza w każdym systemie opieki zdrowotnej. Istotnym uzupełnieniem będzie kształcenie w zakresie dodatkowych przedmiotów, ważnych z punktu widzenia możliwych ścieżek kariery takich jak prawo medyczne i elementy zarządzania. Przedmiotem zajęć praktycznych będzie także rozwijanie umiejętności komunikacji z pacjentem i zespołem medycznym, rozumianych jako niezbędne narzędzie pracy lekarza.

Czesne w Uczelni Łazarskiego wynosi 26 000 zł za semestr. Zajęcia będą prowadzone w języku polskim.

Więcej informacji: Sylwia Solawa-Wrzosek, s.wrzosek@lazarski.edu.pl, tel. +48 509 657 356;

Magda Zmysłowska, PRIMUM PR, m.zmyslowska@primum.pl, tel. +48 602 233 993.



### III WARSZAWSKIE SEMINARIUM UROLOGII I RADIOTERAPII - RAK STERCZA

**20.05.2017  
(sobota)**

Airport Hotel Okęcie  
Warszawa

Coroczna debata medyczna na temat holistycznego leczenia pacjentów z nowotworem prostaty.

Uczestnikami będą: urolodzy, radiolodzy, radioterapeuci i onkolodzy, a także lekarze rodzinni oraz nefrolodzy.

Przewodniczącym Komitetu Naukowego jest prof. Piotr Radziszewski – kierownik Katedry i Kliniki Urologii Ogólnej, Onkologicznej i Czynnościowej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

W tym roku program wydarzenia został podzielony na trzy bloki tematyczne: rak stercza, rak nerki i rak pęcherza.

**UWAGA! SPECJALNIE DLA CZŁONKÓW POLSKIEGO TOWARZYSTWA LEKARSKIEGO  
PRZYGOTOWALIŚMY DARMOWE WEJŚCIÓWKI**

(szczegóły pod adresem [biuro@smpec.com.pl](mailto:biuro@smpec.com.pl) lub u p. Agnieszki Rosa [amarasa@wp.pl](mailto:amarasa@wp.pl))



[biuro@smpec.com.pl](mailto:biuro@smpec.com.pl)



+48 602 767 735 (pn-pt 09:00 - 17:00)



[www.uroweb.pl](http://www.uroweb.pl)

Z przyjemnością informujemy,  
że jest już dostępne nowe wydanie  
długo oczekiwanej publikacji

**340  
stron!**

# **nowoczesna medycyna uzdrowiskowa**

Cena publikacji:

**50 zł**

(w tym 5% VAT)

autorstwa

prof. Ireny Ponikowskiej

Wydanie drugie, uzupełnione, poprawione i zaktualizowane!

**W środku:**

- Z dziejów lecznictwa uzdrowiskowego
- Znaczenie lecznictwa uzdrowiskowego we współczesnej medycynie
- Zasady działania zabiegów uzdrowiskowych
- Pierwsze kroki na drodze do uzdrowiska
- Uzdrowiskowe naturalne surowce lecznicze
- Uzdrowiskowe metody lecznicze
- Programy lecznicze oraz zasady łączenia zabiegów balneologicznych i fizykoterapeutycznych
- Wskazania i przeciwwskazania do leczenia uzdrowiskowego
- Wskazówki dla chorych przyjmujących zabiegi balneologiczne
- Wszystko, co należy wiedzieć po zakończonym leczeniu uzdrowiskowym
- Krótki przewodnik po uzdrowiskach polskich
- Spa i wellness w uzdrowisku
- Najważniejsze nazwy i definicje stosowane w medycynie uzdrowiskowej

